

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

PCT

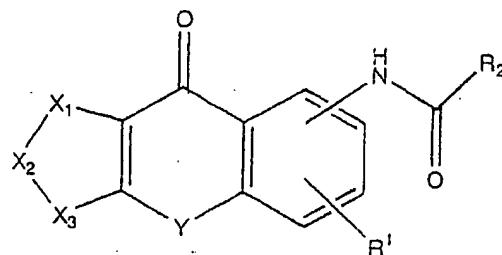
## 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

世界知的所有権機関  
国際事務局

|  |    |  |
|--|----|--|
| (51) 国際特許分類6<br>C07D 313/12, 333/06, 333/12, 495/04,<br>A61K 31/335, 31/38, 31/435   | A1 | (11) 国際公開番号<br>WO98/46587  |
|  |    | (43) 国際公開日<br>1998年10月22日(22.10.98)  |
| (21) 国際出願番号<br>PCT/JP98/01713  |    | 山形 強(YAMAGATA, Tsuyoshi)[JP/JP]  |
| (22) 国際出願日<br>1998年4月15日(15.04.98)   |    | 〒411-0943 静岡県駿東郡長泉町下土狩103-7 Shizuoka, (JP)   |
| (30) 優先権データ<br>特願平9/97233 1997年4月15日(15.04.97)   | JP | 厚喜 薫(ATSUKI, Kaoru)[JP/JP]<br>〒411-0943 静岡県駿東郡長泉町下土狩1179 Shizuoka, (JP)  |
| (71) 出願人(米国を除くすべての指定国について)<br>協和醸酵工業株式会社<br>(KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.)[JP/JP]<br>〒100-8185 東京都千代田区大手町一丁目6番1号 Tokyo, (JP)  |    | 唐沢 啓(KARASAWA, Akira)[JP/JP]<br>〒411-0933 静岡県駿東郡長泉町納米里378-6 Shizuoka, (JP)   |
| (72) 発明者: および<br>(75) 発明者/出願人(米国についてのみ)<br>吉田 誠(YOSHIDA, Makoto)[JP/JP]<br>〒411-0933 静岡県駿東郡長泉町納米里410-1 Shizuoka, (JP)  |    | 熊澤利昭(KUMAZAWA, Toshiaki)[JP/JP]<br>〒411-0943 静岡県駿東郡長泉町下土狩1194-83 Shizuoka, (JP)  |
| 勢子孝士(SEISHI, Takashi)[JP/JP]<br>〒411-0943 静岡県駿東郡長泉町下土狩80-1 Shizuoka, (JP)  |    | (81) 指定国 AU, BG, BR, CA, CN, CZ, HU, IL, JP, KR, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, UA, US, VN. ヨーラシア特許<br>(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). |
| 青野 滋(AONO, Shigeru)[JP/JP]<br>〒411-0943 静岡県駿東郡長泉町下土狩1245-4 Shizuoka, (JP)  |    | 添付公開書類<br>国際調査報告書  |
| 高井春樹(TAKAI, Haruki)[JP/JP]<br>〒246-0013 神奈川県横浜市瀬谷区相沢4-28-3 Kanagawa, (JP)  |    |  |
| 鈴木公二(SUZUKI, Koji)[JP/JP]<br>〒411-0041 静岡県三島市佐野見晴台1-8-4 Shizuoka, (JP)   |    |  |
| (54) Title: TRICYCLIC COMPOUNDS  |    |  |
| (54) 発明の名称: 三環式化合物   |    |  |
| (57) Abstract  |    |  |
| Tricyclic compounds of general formula (I) and pharmacologically acceptable salts thereof, which are useful for the treatment of pollakiuria and enuresis, wherein R <sup>1</sup> is hydrogen, substituted or unsubstituted lower alkyl or the like; X <sup>1</sup> -X <sup>2</sup> -X <sup>3</sup> is CR <sup>5</sup> =CR <sup>6</sup> -CR <sup>7</sup> =CR <sup>8</sup> (wherein R <sup>5</sup> , R <sup>6</sup> , R <sup>7</sup> and R <sup>8</sup> are each independently hydrogen, substituted or unsubstituted lower alkyl, hydroxyl, substituted or unsubstituted lower alkoxy or the like), N(O) <sub>m</sub> =CR <sup>5</sup> -CR <sup>6</sup> -CR <sup>7</sup> (wherein R <sup>5</sup> , R <sup>6</sup> and R <sup>7</sup> are each the same as defined above; and m is 0 to 1), S-CR <sup>7</sup> =CR <sup>8</sup> (wherein R <sup>7</sup> and R <sup>8</sup> are each the same as defined above) or the like; R <sup>2</sup> is hydrogen, substituted or unsubstituted lower alkyl, substituted or unsubstituted lower alkoxy, a substituted or unsubstituted N-substituted heterocyclic group or a group of general formula (a); (wherein n is 0 or 1; R <sup>3</sup> and R <sup>4</sup> are each independently hydrogen, substituted or unsubstituted lower alkyl, trifluoromethyl or the like, or alternatively R <sup>3</sup> and R <sup>4</sup> may be united to form cyclic alkyl; and Q is hydroxyl, halogeno or the like); and Y is -CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> -i-, -SCH <sub>2</sub> -i-, -SO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - or the like. |    |  |

A07

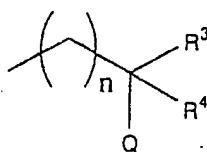
(57)要約、頻尿、尿失禁の治療に有用な一般式 (I)



(I)

(式中、R<sup>1</sup>は、水素、置換もしくは非置換の低級アルキル等を表わす。X<sup>1</sup>-X<sup>2</sup>-X<sup>3</sup>は、CR<sup>5</sup>=CR<sup>6</sup>-CR<sup>7</sup>=CR<sup>8</sup>(式中、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は、同一または異なって水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の低級アルコキシ等を表す)、N(O)m=CR<sup>5</sup>-CR<sup>6</sup>-CR<sup>7</sup>(式中、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は前記と同義である。mは0または1を表わす)、S-CR<sup>7</sup>=CR<sup>8</sup>(式中、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は前記と同義である)等を表す。

R<sup>2</sup>が水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のN-置換の複素環基または



(式中、nは0または1であり、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、同一または異なって水素、置換もしくは非置換の低級アルキルまたはトリフルオロメチル等を表すか、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>が一緒になって環状アルキルを形成する。Qはヒドロキシまたはハロゲン等を表す)等を表すときに、Yは-CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub><sup>-</sup>、-SCH<sub>2</sub><sup>-</sup>、-SOCH<sub>2</sub><sup>-</sup>または-SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub><sup>-</sup>等を表す]で表される三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩を提供する。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

|                 |              |                   |               |
|-----------------|--------------|-------------------|---------------|
| AL アルバニア        | FI フィンランド    | LR リベリア           | SK スロヴァキア     |
| AM アルメニア        | FR フランス      | LS レソト            | SL シエラ・レオネ    |
| AT オーストリア       | GA ガボン       | LT リトアニア          | SN セネガル       |
| AU オーストラリア      | GB 英国        | LU ルクセンブルグ        | SZ スウェーデン     |
| AZ アゼルバイジャン     | GD グレナダ      | LV ラトヴィア          | TD ナイード       |
| BA ボスニア・ヘルツェゴビナ | GE グルジア      | MC メナコ            | TC ハンガリー      |
| BB バルバドス        | GH ガーナ       | MD モルドバ           | TJ タジキスタン     |
| BE ベルギー         | GM ガンビア      | MG マダガスカル         | TM トルクメニスタン   |
| BF ブルガリア・ファソ    | GN ギニア       | MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア | TR トルコ        |
| BG ブルガリア        | GW ギニア・ビサオ   | 共和国               | TT トリニダード・トバゴ |
| BJ ベナン          | GR ギリシャ      | ML マリ             | UA ウクライナ      |
| BR ブラジル         | HR クロアチア     | MN モンゴル           | UG ウガンダ       |
| BY ベラルーシ        | HU ハンガリー     | MR モーリタニア         | US 美国         |
| CA カナダ          | ID インドネシア    | MW マラウイ           | UZ ウズベキスタン    |
| CF 中央アフリカ       | IE アイルランド    | MX マキシコ           | VN ヴィニトナム     |
| CG コンゴー         | IL イスラエル     | NE ニジェール          | YU ユーロースラビア   |
| CH スイス          | IS アイスランド    | NL オランダ           | ZW ジンバブエ      |
| CI コートジボワール     | IT イタリア      | NO ノルウェー          |               |
| CM カメルーン        | JP 日本        | NZ ニュー・ジーランド      |               |
| CN 中国           | KE ケニア       | PL ポーランド          |               |
| CU キューバ         | KC キルギスク     | PT ポルトガル          |               |
| CY キプロス         | KP 北朝鮮       | RO ルーマニア          |               |
| CZ チェコ          | KR 韓国        | RU ロシア            |               |
| DE ドイツ          | KZ カザフスタン    | SD スーダン           |               |
| DK デンマーク        | LC セントルシア    | SE スウェーデン         |               |
| EE エストニア        | LI リヒテンシュタイン | SG シンガポール         |               |
| ES スペイン         | LK スリ・ランカ    | SI スロヴェニア         |               |

## 明細書

## 三環式化合物

技術分野

本発明は、膀胱充満時に生ずる排尿間隔の延長作用を有し、神経因性膀胱及び不安定膀胱等をはじめとする種々の疾患または状態における頻尿、尿失禁、尿意切迫感及び残尿感などの治療または改善に有用な三環式化合物、またはその薬理学的に許容される塩に関する。

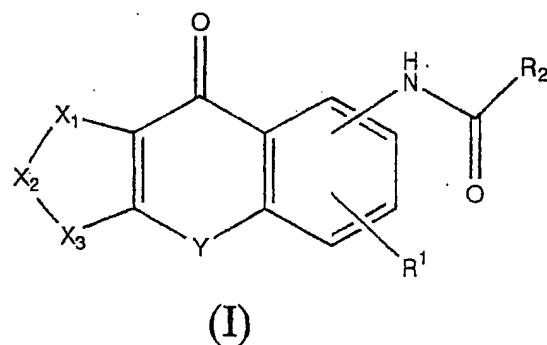
背景技術

尿失禁治療に有用なN-置換プロパンアミド誘導体が特開平5-286915号公報(EP534781)に開示されている。

発明の開示

本発明の目的は、頻尿・尿失禁治療薬として有用な新規な三環式化合物を提供することにある。

本発明は、一般式(I)

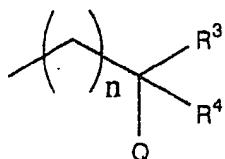


[式中、R<sup>1</sup>は、水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシまたはハロゲンを表し、

X<sup>1</sup>-X<sup>2</sup>-X<sup>3</sup>は、CR<sup>5</sup>=CR<sup>6</sup>-CR<sup>7</sup>=CR<sup>8</sup> (式中、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は、同一または異なって水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、ニトロ、アミノ、低級モノアルキル置換アミノ、低級ジアルキル置換アミノ、置換もしくは非置換の低級アルカノイルアミノまたはハロゲンを表す)、N(O)<sub>m</sub>=CR<sup>5</sup>-CR<sup>6</sup>-CR<sup>7</sup> (式中、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は前記と同義であり、mは0または1を表わす)、CR<sup>5</sup>=CR<sup>6</sup>-N(O)<sub>m</sub>=CR<sup>7</sup> (式中、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>およびmは

前記と同義である)、 $CR^5=CR^6-CR^7=N(O)m$ (式中、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ および $m$ は前記と同義である)、 $CR^5=CR^6-O$ (式中、 $R^5$ および $R^6$ は前記と同義である)、 $CR^5=CR^6-S$ (式中、 $R^5$ および $R^6$ は前記と同義である)、 $O-CR^7=CR^8$ (式中、 $R^7$ および $R^8$ は前記と同義である)、 $S-CR^7=CR^8$ (式中、 $R^7$ および $R^8$ は前記と同義である)または $O-CR^7=N$ (式中、 $R^7$ は前記と同義である)を表し、

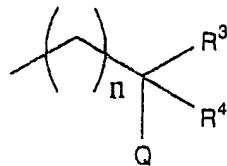
$R^2$ が水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、トリフルオロメチル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、アミノ、置換もしくは非置換の低級モノアルキル置換アミノ、置換もしくは非置換の低級ジアルキル置換アミノ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアラルキルアミノ、置換もしくは非置換のアリールアミノ、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、置換もしくは非置換のN-置換の複素環基または



(式中、 $n$ は0または1であり、 $R^3$ および $R^4$ は、同一または異なって水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の環状アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキルまたはトリフルオロメチルを表すか、 $R^3$ および $R^4$ が一緒になって環状アルキルを形成してもよく、 $Q$ はヒドロキシ、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、アミノまたはハロゲンを表す)を表すときに、

$Y$ は $-CH_2SO_2-$ 、 $-SCH_2-$ 、 $-SOCH_2-$ または $-SO_2CH_2-$ を表し、

$R^2$ が水素、置換もしくは非置換の低級アルケニル、トリフルオロメチル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、アミノ、置換もしくは非置換の低級モノアルキル置換アミノ、置換もしくは非置換の低級ジアルキル置換アミノ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアラルキルアミノ、置換もしくは非置換のアリールアミノ、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、置換もしくは非置換のN-置換の複素環基または



(式中、n、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびQは、前記と同義である）を表すときに、Yは-OC(=O)-を表す]で表される三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩に関する。

以下、一般式(I)で表される化合物を化合物(I)という。他の式番号の化合物についても同様である。

一般式(I)の各基の定義において、低級アルキルとしては直鎖または分枝状の炭素数1～6の、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルまたは1,2,2-トリメチルプロピル等が含まれる。ハロゲンはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素の各原子を意味する。低級アルコキシ、低級モノアルキル置換アミノ及び低級ジアルキル置換アミノにおけるアルキル部分は前記低級アルキルと同義である。低級アルカノイルアミノにおける低級アルカノイルとしては炭素数1～6の、例えばホルミル、アセチル、プロパノイル、ブタノイル、ペンテノイル、2,2-ジメチルプロパノイル等が含まれる。低級アルケニルとしては直鎖または分枝状の炭素数2～6の、例えばビニル、アリル、1-プロペニル、メタクリル、1-ブテニル、クロチル、ペンテニル及びヘキセニル等が含まれる。アリールとしてはフェニル、ナフチル等が含まれ、ヘテロアリールとしてはピリジル、フリル、チエニル、キノリル、イミダゾリル、ベンゾイミダゾリル、チアゾリル等が含まれる。アラルキルとしては炭素数7～12のベンジル、フェネチル、ナフチルメチル等が含まれる。脂環式複素環基としては、例えばテトラヒドロフリル、テトラヒドロチエニル、クロマニル等が含まれる。

N-置換の複素環基は1～2の窒素原子をその環内に含む複素環であり、O、S等のヘテロ原子を含んでいても良く、かつその環内の窒素原子が隣接するカルボニル基と結合している複素環を表わす。N-置換の複素環基としては、例えばピロリジニル、ピペラジニル、ピペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、オキサゾリル等が含まれる。環状アルキルとしては炭素数3～8の、例えばシクロプロピル、シク

ロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等が包含される。

置換低級アルキル、置換低級アルコキシ、置換低級モノアルキル置換アミノ、置換低級ジアルキル置換アミノ、置換低級アルカノイルアミノ、置換低級アルケニル及び置換環状アルキルにおける置換基としては、同一または異なって置換数1～3のヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノ、低級モノアルキル置換アミノ、低級ジアルキル置換アミノ、低級アルコキシ等が包含される。ハロゲンは前記と同義である。低級モノアルキル置換アミノ、低級ジアルキル置換アミノ、低級アルコキシにおけるアルキル基は前記低級アルキルと同義である。

置換アリール、置換ヘテロアリール、置換アラルキル、置換アラルキルアミノ、置換アリールアミノの置換基としては、同一または異なって置換数1～3の低級アルキル、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン等が包含される。低級アルキル、ハロゲンはそれぞれ前記低級アルキル、ハロゲンと同義である。

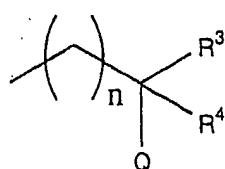
置換脂環式複素環基、置換されたN-置換の複素環基の置換基としては、同一または異なって置換数1～3の低級アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン等が包含される。低級アルキル、ハロゲンはそれぞれ前記低級アルキル、ハロゲンと同義である。

$R^1$ として好ましいのは水素、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、ハロゲンであり、さらに好ましいのは水素である。

$Y$ として好ましいのは、 $-CH_2SO_2-$ 、 $-SO_2CH_2-$ 、 $-OCH_2-$ であり、さらに好ましいのは $-CH_2SO_2-$ である。

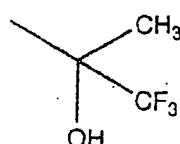
$X^1-X^2-X^3$ として好ましいのは $S-CR^7=CR^8$ (式中、 $R^7$ および $R^8$ は前記と同義である)または $CR^5=CR^6-CR^7=CR^8$ (式中、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ および $R^8$ は、前記と同義である)であり、さらに好ましいのは $S-CR^7=CR^8$ (式中、 $R^7$ および $R^8$ は前記と同義である)である。

$R^2$ として好ましいのは



(式中、n、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびQは前記と同義である)

であり、さらに好ましいのは

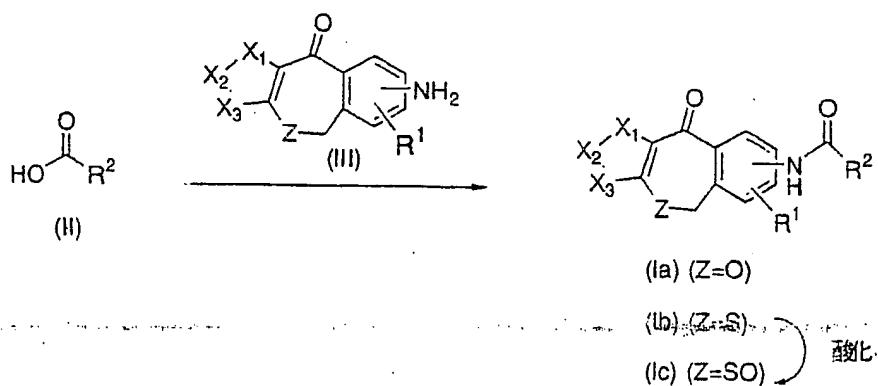


である。

化合物(I)の薬理学的に許容される塩としては、薬理学的に許容される酸付加塩が挙げられ、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、ギ酸塩、酢酸塩、安息香酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、グリオキシル酸塩、アスパラギン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩等の有機酸塩が挙げられる。

次に、化合物(I)の製造法について説明する。

工程1：化合物(I)の中でYが-OCH<sub>2</sub>-である化合物(Ia)及びYが-SCH<sub>2</sub>-である化合物(Ib)は、次の反応工程に従い製造することができる。



(式中、Zは、OまたはSを表し、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびX<sup>1</sup>-X<sup>2</sup>-X<sup>3</sup>は前記と同義である)

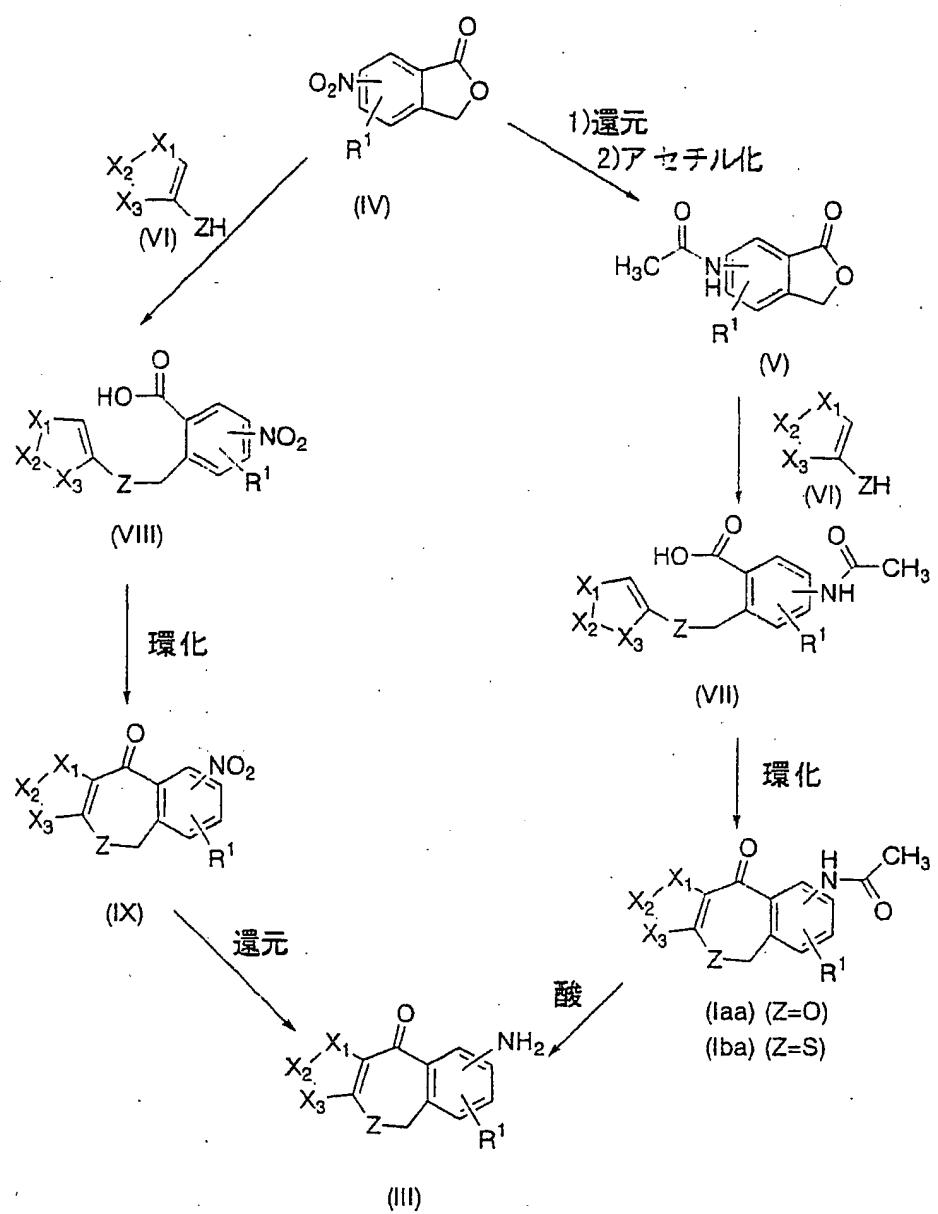
化合物(Ia)及び化合物(Ib)は、化合物(II)をジクロロメタン、ジクロロエタン、

テトラクロロエタン、ジメチルアセトアミド等の不活性溶媒中、当量の塩化チオニル、塩化オギザリル等のハロゲン化剤で、-20～0 ℃の間の温度で5分～12時間処理した後、化合物(III)と、0 ℃～用いた溶媒の沸点の間の温度で5分～24時間反応させることにより得るか、または市販の化合物(II)に対応する酸無水物または酸塩化物と化合物(III)とを前記の条件で反応させることにより得ることができる。

化合物(I)においてYが-SOCH<sub>2</sub>-である化合物(Ic)は、化合物(I)においてYが-SCH<sub>2</sub>-である化合物(Ib)を、公知の方法に準じて当量の3-クロロ過安息香酸等の酸化剤の存在下、ジクロロメタン、クロロホルム等の溶媒中、0 ℃～用いた溶媒の沸点の間の温度で1～24時間処理することにより得ることもできる。

なお原料化合物(II)は市販品であるか、ジャーナル・オブ・ケミカル・ソサイエティー (J. Chem. Soc.)、2329ページ(1951年)に記載の方法により得ることができる。また原料化合物(III)は、以下に示す工程2に記載の方法により得ることができる。

工程2：化合物(III)は、次の反応工程に従い製造することができる。



(式中、*R*<sup>1</sup>、*X*<sup>1</sup>-*X*<sup>2</sup>-*X*<sup>3</sup>および*Z*は、それぞれ前記と同義である)

化合物(V)は、市販のあるいはジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (J. Org. Chem.)、52巻、129ページ(1987年)、シンセティック・コミュニケーションズ (Syn. Commun.)、24巻、1789ページ(1994年)等に記載の方法により得られる化合物(IV)のニトロ基を還元鉄等の還元剤の存在下、メタノール、エタノール等の溶媒の含水溶媒中、室温から用いた溶媒の沸点の間の温度で1～24時間処理して還元した後に得られるアミンと無水酢酸、塩化アセチル等のアセチル化剤とをピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下、

テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジクロロメタン等の不活性溶媒中、0 ℃～用いた溶媒の沸点の間の温度で1～24時間反応させることにより得ることができる。

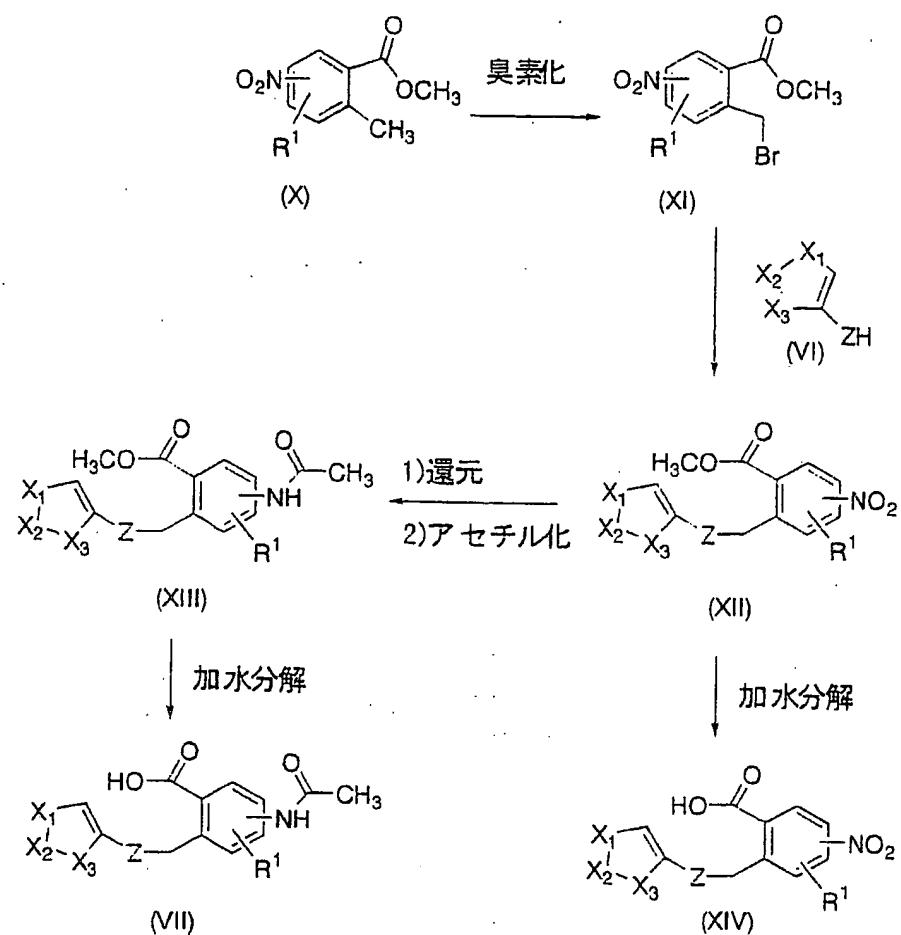
化合物(VII)は、化合物(V)と化合物(VI)から調製したナトリウム塩とを無溶媒で加熱するか、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、トルエン、キシレン等の不活性溶媒中、0 ℃～用いた溶媒の沸点の間の温度で1～24時間反応させることにより得ることができる。

化合物(I)の中でYが-OCH<sub>2</sub>-または-SCH<sub>2</sub>-であり、かつR<sup>2</sup>がメチル基である化合物(Iaa)及び化合物(Iba)は化合物(VII)を、公知の方法(特開平2-91040(EP345747)等)に準じて、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、テトラクロロエタン、ニトロベンゼン、二硫化炭素、オージクロロベンゼン等の不活性溶媒中、-15℃～室温の間の温度で、トリフルオロ酢酸無水物で処理することにより対応する酸無水物とし、次いで該酸無水物を単離することなく同じ溶媒中で0.1～1当量のボロントリフルオリド・ジエチルエーテレート、塩化アルミニウム、四塩化チタン等のルイス酸または硫酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸などのプロトン酸の存在下、0 ℃～用いた溶媒の沸点の間の温度で閉環することにより得ることができる。

化合物(III)は、化合物(Iaa)または化合物(Iba)を濃塩酸等の存在下、メタノール、エタノール等の溶媒の含水溶媒中あるいは無溶媒で加熱還流することにより得ることができる。

また化合物(III)は上記の反応の順番を変更しても合成することができる。すなわち化合物(V)から化合物(VII)を得る方法に準じて、化合物(IV)に化合物(VI)から調製したナトリウム塩を反応させて、化合物(VIII)に導くことができる。化合物(VII)から化合物(Iaa)及び化合物(Iba)を得る方法に準じて、化合物(VIII)を閉環反応に供することで化合物(IX)を得ることができる。化合物(IV)のニトロ基を還元した方法に準じて、化合物(IX)のニトロ基を還元することによっても化合物(III)を得ることができる。

工程3：化合物(VII)は、次の反応工程に従い製造することもできる。



(式中、 $R^1$ 、 $X^1-X^2-X^3$ および $Z$ は、それぞれ前記と同義である)

化合物(XI)は公知の方法に従い、2-ニトロ-6-メチル安息香酸エチルエステル等の市販の対応する原料(X)を、アゾビスイソブチロニトリル(AIBN)等のラジカル開始剤およびN-ブロモスクシンイミド(NBS)等の臭素化剤の存在下、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等の溶媒中、1~24時間加熱還流することにより得ることができる。

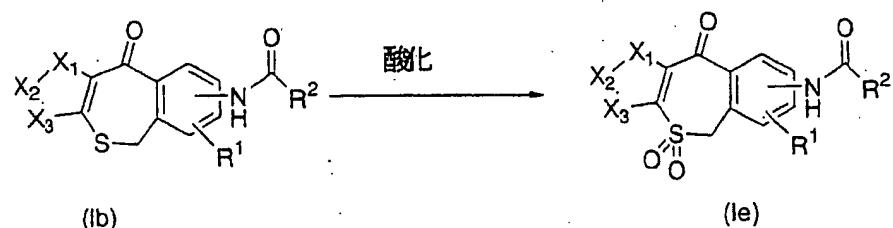
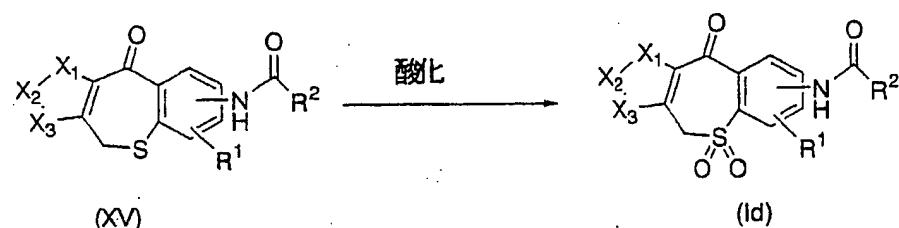
化合物(XII)は化合物(XI)と化合物(VI)とを、トリエチルアミン、ナトリウムメトキシド、炭酸カリウム等の塩基の存在下、ジクロロメタジ、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド等の不活性溶媒中、-20 ℃～用いた溶媒の沸点の間の温度で1～24時間反応させることにより得ることができる。

化合物(XIII)は化合物(XII)のニトロ基を、還元鉄等の還元剤の存在下、メタノール、エタノール等の溶媒の含水溶媒中、室温から用いた溶媒の沸点の間の温度で1~24時間処理して還元した後、得られるアミンと無水酢酸、塩化アセチル等のアセチル化剤とをピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン等の塩基の存在下、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジクロロメタン等の不活性溶媒中、0℃~用いた溶媒の沸点の間の温度で1~24時間反応させることにより得ることができる。

化合物(VII)は化合物(XIII)を水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の塩基の存在下、メタノール、エタノール、ジオキサン、テトラヒドロフラン等の溶媒の含水溶媒中、室温~用いた溶媒の沸点の間の温度で5分~24時間加水分解することにより得ることができる。

また化合物(XIII)から化合物(VII)を得た方法に準じて、化合物(XII)を処理することで化合物(XIV)を得ることができる。

工程4: 化合物(I)の中でYが-CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-または-SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-である化合物(Id)または化合物(Ie)は、次の反応工程に従い製造することができる。



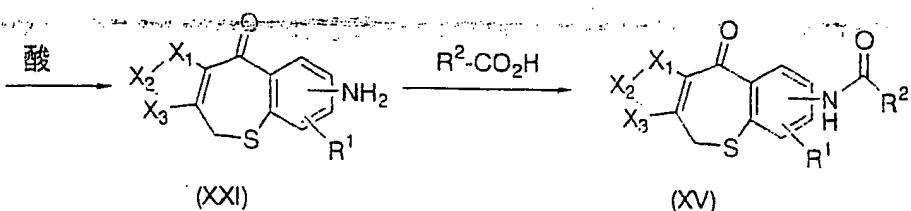
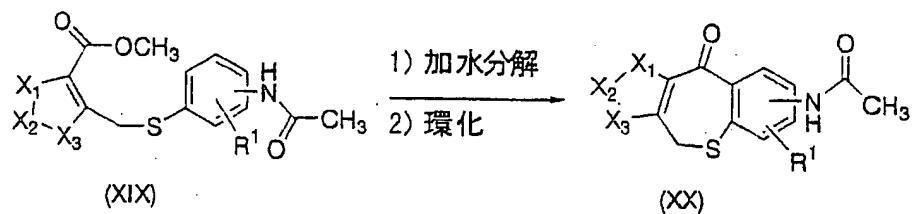
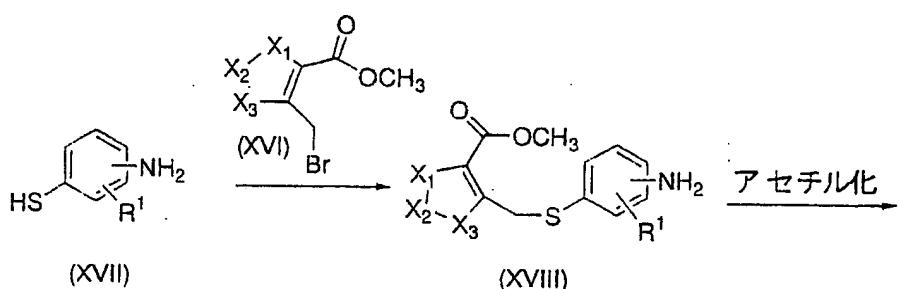
(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびX<sup>1</sup>-X<sup>2</sup>-X<sup>3</sup>は、それぞれ前記と同義である)

化合物(Id)または化合物(Ie)は、化合物(XV)または化合物(Ib)を2当量以上のメタクロロ過安息香酸もしくはマグネシウムモノペルオキシフタル酸・6水和物等の酸化剤の存在下、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタン等の不活性溶媒中、0℃~用いた溶媒の沸点の間の温度で1~

24時間処理することにより得ることができる。

化合物(XV)または化合物(Id)において $X^1-X^2-X^3$ が $N=CR^5-CR^6-CR^7$ (式中、 $R^5$ 、 $R^6$ および $R^7$ は前記と同義である)、 $CR^5=CR^6-N=CR^7$ (式中、 $R^5$ 、 $R^6$ および $R^7$ は前記と同義である)、 $CR^5=CR^6-CR^7=N$ (式中、 $R^5$ 、 $R^6$ および $R^7$ は前記と同義である)である場合は、使用する酸化剤の当量、反応温度等を含む反応条件を種々変更することによって、化合物(Id)または化合物(Le)において環内の窒素原子が酸化された化合物、すなわち $X^1-X^2-X^3$ が $NO=CR^5-CR^6-CR^7$ (式中、 $R^5$ 、 $R^6$ および $R^7$ は前記と同義である)、 $CR^5=CR^6-NO=CR^7$ (式中、 $R^5$ 、 $R^6$ および $R^7$ は前記と同義である)、 $CR^5=CR^6-CR^7=NO$ (式中、 $R^5$ 、 $R^6$ および $R^7$ は前記と同義である)で表わされる化合物を合成することもできる。

工程 5：化合物(XV)は、次の反応工程に従い製造することができる。



(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびX<sup>1</sup>-X<sup>2</sup>-X<sup>3</sup>は、それぞれ前記と同義である)

化合物(XVI)は公知の方法に従い 2-メチル安息香酸メチルエステル、2-メチルニコチン酸メチルエステル、3-メチルチオフェン-2-カルボン酸メチルエステル等の対応する原料を、アゾビスイソブチロニトリル(AIBN)等のラジカル開始剤およびN-ブロモスクシンイミド(NBS)等の臭素化剤の存在下、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等の溶媒中、1～24時間加熱還流することにより得ることができる。

化合物(XVIII)は、市販の3-アミノチオフェノール等のアミノチオフェノール誘導体(XVII)と上記の化合物(XVI)とをトリエチルアミン、ナトリウムメトキシド、炭酸カリウム等の塩基の存在下、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド等の不活性溶媒中、-20℃～用いた溶媒の沸点の間の温度で1～24時間反応させることにより得ることができる。

化合物(XIX)は化合物(XVIII)と無水酢酸、塩化アセチル等のアセチル化剤とを、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセタミド、ジクロロメタン、ジメチルスルホキシド等の不活性溶媒中、-20℃～用いた溶媒の沸点の間の温度で1～24時間反応させることにより得ることができる。

化合物(XX)は化合物(XIX)を、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の塩基の存在下、メタノール、エタノール、ジオキサン、テトラヒドロフラン等の溶媒の含水溶媒中、室温から用いた溶媒の沸点の間の温度で5分～24時間加水分解した後、得られるカルボン酸を、公知の方法(特開平2-91040(EP345747)等)に準じて、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、テトラクロロエタン、ニトロベンゼン、二硫化炭素、ニトロメタン、オージクロロベンゼン等の不活性溶媒中、-15℃～室温の間の温度で、トリフルオロ酢酸無水物で処理することにより酸無水物とし、次いで該酸無水物を単離することなく同じ溶媒中、0.1～1.当量のボロントリフルオリド・ジエチルエーテレート、塩化アルミニウム、四塩化チタン等のノレイス酸またはポリリン酸、硫酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸等のプロトン酸の存在下、0℃～用いた溶媒の沸点の間の温度で閉環することにより得ることができる。

化合物(XXI)は工程2の化合物(Iaa)及び化合物(Iba)から化合物(III)を得る方法に準じて化合物(XX)を処理することにより得ることができる。

化合物(XV)は化合物(XXI)を用い、工程1に記載した方法に準じて得ることができる。またR<sup>2</sup>がアミノ、置換もしくは非置換の低級モノアルキル置換アミノ、置換もしくは非置換の低級ジアルキル置換アミノ、置換もしくは非置換のアラルキルアミノ、置換もしくは非置換のアリールアミノ、置換もしくは非置換のN-置換の複素環基である場合は、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem.)、39巻、304ページ(1996年)等に記載の方法に従い、化合物(XXI)をテトラヒドロフラン等の不活性溶媒中、0°Cから25°Cの間の温度でクロロ蟻酸フェニルまたはクロロ蟻酸p-ニトロフェニルで対応するカルバメート体に導いた後に、同温度で対応するアミンと反応して目的化合物を合成することができる。

上記各製造法における中間体および目的化合物は、有機合成化学で常用される精製法、例えば、濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィー等の方法を用いることにより単離・精製することができる。また中間体においては、特に精製することなく次の反応に供することも可能である。

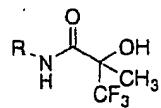
化合物(I)の中には、幾何異性体、光学異性体等の立体異性体が存在し得るものもあるが、本発明はこれらを含め、全ての可能な異性体およびそれらの混合物を包含する。

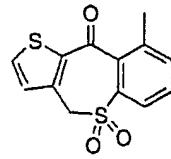
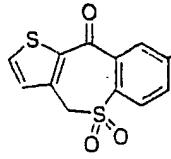
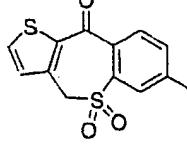
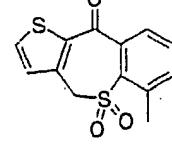
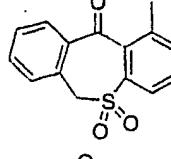
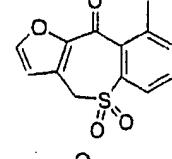
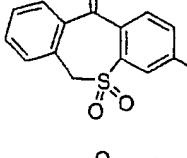
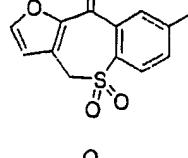
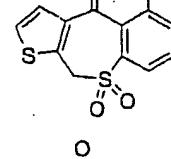
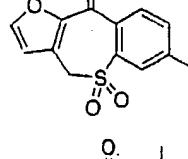
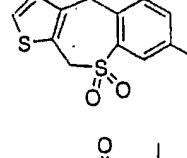
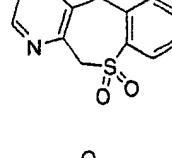
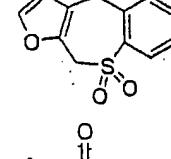
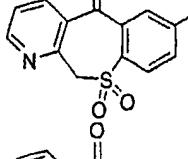
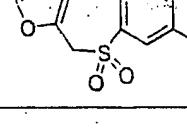
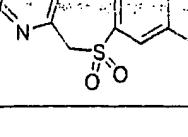
化合物(I)の塩を取得したいとき、化合物(I)が塩の形で得られるときはそのまま精製すればよく、また遊離の形で得られるときは、化合物(I)を適当な溶媒に溶解または懸濁させ、酸を加えて塩を形成させた後に単離、精製すればよい。

また、化合物(I)は、水あるいは各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これらの付加物も本発明に包含される。

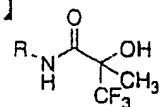
次に、化合物(I)の具体例を表1から表3に示す。

【表1-1】



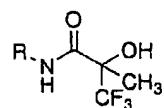
| Compd. No. | R   | Compd. No. | R  |
|------------|---|------------|--|
| 1-1        |    | 1-9        |    |
| 1-2        |    | 1-10       |    |
| 1-3        |    | 1-11       |    |
| 1-4        |  | 1-12       |  |
| 1-5        |  | 1-13       |  |
| 1-6        |  | 1-14       |  |
| 1-7        |  | 1-15       |  |
| 1-8        |  | 1-16       |  |

【表1-2】



\*; (*S*)-enantiomer, \*\*; (*R*)-enantiomer

〔表1-3〕



| Compd. No. | R | Compd. No. | R |
|------------|---|------------|---|
| 1-33       |   | 1-41       |   |
| 1-34       |   | 1-42       |   |
| 1-35       |   | 1-43       |   |
| 1-36       |   | 1-44       |   |
| 1-37       |   | 1-45       |   |
| 1-38       |   | 1-46*      |   |
| 1-39       |   | 1-47*      |   |
| 1-40       |   | 1-48       |   |

\*; (S) -enantiomer

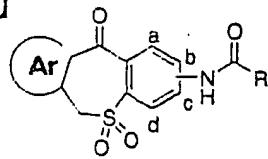
【表1-4】

| Compd. No. | R |
|------------|---|
| 1-49       |   |
| 1-50       |   |
| 1-51       |   |
| 1-52       |   |
| 1-53       |   |
| 1-54       |   |
| 1-55       |   |

【表2-1】

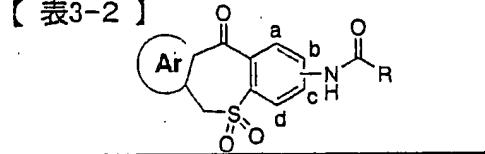
| Compd. No. | R | Compd. No. | R |
|------------|---|------------|---|
| 2-1        |   | 2-9        |   |
| 2-2        |   | 2-10       |   |
| 2-3        |   | 2-11       |   |
| 2-4        |   | 2-12       |   |
| 2-5        |   |            |   |
| 2-6        |   |            |   |
| 2-7        |   |            |   |
| 2-8        |   |            |   |

【表3-1】



| Compd. No. | Ar | Position | R                                | Compd. No. | Ar | Position | R |
|------------|----|----------|----------------------------------|------------|----|----------|---|
| 3-1        |    | a        | —CH <sub>3</sub>                 | 3-11       |    | a        |   |
| 3-2        |    | a        | —CH <sub>3</sub>                 | 3-12       |    | a        |   |
| 3-3        |    | c        | —CH <sub>3</sub>                 | 3-13       |    | a        |   |
| 3-4        |    | a        | —CF <sub>3</sub>                 | 3-14       |    | a        |   |
| 3-5        |    | c        | —CF <sub>3</sub>                 | 3-15       |    | a        |   |
| 3-6        |    | a        | —O—CH <sub>3</sub>               | 3-16       |    | a        |   |
| 3-7        |    | a        | —OH                              | 3-17       |    | a        |   |
| 3-8        |    | a        | —Cl                              | 3-18       |    | a        |   |
| 3-9        |    | a        | —O—C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> | 3-19       |    | a        |   |
| 3-10       |    | a        | —C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> O | 3-20       |    | a        |   |

【表3-2】



| Compd. No. | Ar | Position | R | Compd. No. | Ar | Position | R |
|------------|----|----------|---|------------|----|----------|---|
| 3-21       |    | a        |   | 3-31       |    | a        |   |
| 3-22       |    | a        |   | 3-32       |    | a        |   |
| 3-23       |    | a        |   |            |    |          |   |
| 3-24       |    | a        |   |            |    |          |   |
| 3-25       |    | a        |   |            |    |          |   |
| 3-26       |    | a        |   |            |    |          |   |
| 3-27       |    | a        |   |            |    |          |   |
| 3-28       |    | a        |   |            |    |          |   |
| 3-29       |    | a        |   |            |    |          |   |
| 3-30       |    | d        |   |            |    |          |   |

### 発明を実施するための最良の形態

次に、頻尿・尿失禁治療薬としての化合物(I)の作用について具体的に説明する。  
「IC<sub>50</sub>」は下記に記載する試験例1および2では、膀胱組織の収縮において50%の減少を引き起こす試験化合物の濃度を意味する。

#### 〈試験例1〉

雄性のアルビノ・ハートリー(albino Hartley) モルモット(350-550 g)をペントバルビタール・ナトリウム麻酔下に放血致死させた。下方腹腔を開き、膀胱の位置を定めた。位置を定めた後、その周囲の結合組織および脂肪組織を除いて清浄にした。膀胱の腹側表面上の2本の骨盤神経を切除した後、膀胱本体を尿管の入り口の上に取り出した。膀胱をクレブス-ヘンゼライト(Krebs-Henseleit)緩衝液[組成(ミリモル) : NaCl 118, KCl 4.7, MgSO<sub>4</sub> 1.2, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.2, CaCl<sub>2</sub> 2.5, NaHCO<sub>3</sub> 25 およびD-グルコース 11.1]中で洗浄した後、ペトリ皿中の緩衝液を浸したガーゼの上に置いた。膀胱のドームおよび三角部を取り取りかつ廃棄した。背側中央を鉗で縦に切断し、膀胱をガーゼの上に平らに置いた。膀胱ドーム先端および三角部側を切断し廃棄し、膀胱の粘膜を除去した。膀胱背側部を経度方向に(垂直に)切断することにより、幅約2.0 mm、長さ約10 mmのストリップを6本得た。

個々のストリップのそれぞれの一端をプラスティック支持体ロッドに固定し、他端を縫合糸を接続したセルフィンに固定した。支持体を20 mlの組織浴中に固定し、セルフィンに接続した縫合糸を、力-変位変換器(force-displacement transducer; 日本光電 TB-611T)に取り付けた。組織をクレブス-ヘンゼライト緩衝液中に懸垂し、浴用溶液を37°Cに加温し、5% CO<sub>2</sub>および95% O<sub>2</sub>ガスで通気した。溶液のpH値は、ほぼ7.4に調整した。変換器をポリグラフ(日本光電 AP-621G)に連結し、張力変化をレコーダー(YOKOGAWA type3066)上に記録した。ポリグラフは、0.5 g/cmで目盛りを決定した。

組織を前負荷なしに緩衝液中で15分間インキュベートした後、約1時間張力を加えた。加えられる前負荷張力は1.5 gであり、それを約1 gまで弛緩させた。組織を15分間隔で洗浄し、張力は洗浄直前に1.5 gに調整した。組織の張力が1 gで定常状態になるように調整した。この平衡時間の後、50 mmol/L KCl(浴中の全濃度)を加え、10分後に組織を洗浄した。30分間隔でKClを加え、10分後に洗浄し、

KCl による収縮強度が一定になるまで KCl の適用を繰り返した。KCl 適用により組織が一定に収縮することを確認し、洗浄後に定常状態まで弛緩する場合、50 mmol/L KCl を再度適用した。組織が定常状態に達しベースラインが得られた後、実験化合物を半対数単位增加の累積法で適用した。各濃度の接触時間は 30 分間である。化合物の作用は、アゴニストで誘発された張力の最大弛緩% として表した。

結果を第 4 表に示す。

さらに、試験例 1 において KCl の濃度を変えた試験例を記載する。

#### 〈試験例 2〉

試験例 1 と同様の方法により摘出膀胱標本を作製し、標本の張力を測定した。組織の張力が 1 g で定常状態になるように調整した後、15 mmol/L KCl を適用した。KCl により律動的な収縮が発現することを確認し、組織を洗浄した。再度 15 mmol/L KCl を適用し、律動的な収縮が一定して起こり定常状態に達した後、実験化合物を半対数単位增加の累積法で適用した。各濃度の接触時間は 30 分間である。化合物の作用は、アゴニストで誘発された張力の最大弛緩% として表した。

結果を第 4 表に示す。

第4表

| 化合物番号 | IC <sub>50</sub> (μM)<br>KCl (15 mmol/L) | IC <sub>50</sub> (μM)<br>KCl (50 mmol/L) |
|-------|--|--|
| 1-1   | 2.6                                      | >10                                      |
| 1-2   | 5.1                                      | >10                                      |
| 1-3   | 6.3                                      | >10                                      |
| 1-4   | 3.2                                      | 4.5                                      |
| 1-5   | 4.0                                      | 8.7                                      |
| 1-7   | >10                                      | N.T.                                     |
| 1-8   | 7.5                                      | N.T.                                     |
| 1-9   | >10                                      | N.T.                                     |
| 1-14  | >10                                      | N.T.                                     |
| 1-19  | 4.3                                      | N.T.                                     |
| 1-22  | 6.5                                      | N.T.                                     |
| 1-24  | >10                                      | N.T.                                     |
| 1-25  | 2.6                                      | 10.5                                     |
| 1-26  | 6.6                                      | 6.3                                      |
| 1-28  | >10                                      | N.T.                                     |
| 1-29  | 2.4                                      | N.T.                                     |
| 1-33  | 0.7                                      | N.T.                                     |
| 1-35  | 2.5                                      | N.T.                                     |
| 3-5   | 8.3                                      | 8.7                                      |
| 3-9   | >10                                      | N.T.                                     |
| 3-12  | >10                                      | N.T.                                     |
| 3-14  | >10                                      | N.T.                                     |

N.T.=not tested

また本発明による化合物の有効性は、排尿間隔の延長作用を評価するのに用いられる下記に記載する試験法によって実証できる。

#### <試験例 3 >

雄性の SD 系ラット (200-300 g) をネンブタール 50 mg/kg 腹腔内投与により麻酔した。ラットの腹部、大腿部および首の後背部の毛を剃り落として 70% エタノールにより消毒した。大腿動脈カテーテル挿入に対しては、左大腿動脈を大腿部切開により露出させた。ヘパリン添加 (1000 単位/mL) 生理食塩液を充填したカテーテルを動脈中に 2-3 cm 導入し、その先端が腹部大動脈に位置するようにした。カテーテルの末端を頸背部で体外に露出させ、密栓を施し皮膚に固定した。膀胱カテーテル挿入に際しては、Yaksh らの方法 [アメリカン・ジャーナル・オブ・フィジオロジー

(Am. J. Physiol.)、251巻、R1177-1185 (1986年)]を参考にカテーテルを植え込んだ。膀胱を生中腹部切開によって露出させた。膀胱ドームに小切開を加え、小さな開口部を作った。生理食塩液を充填したカテーテルを膀胱内にいれ、シルク糸で結紮し固定した。カテーテルの他端をトロカールを用いて、皮下を通して頸背側部より体外へ露出させた。露出させたカテーテル端を密栓して皮膚に固定した。腹部筋肉および皮膚を縫合し、実験動物を麻酔から回復させた。

手術から24~48時間後にラットを秤量し、ポールマンケージ(夏目製作所)に入れ、半拘束下に実験を行った。動脈カテーテルを血圧測定用の圧力変換器(日本光電DX-300)に連結した。膀胱カテーテルを生理食塩液注入用ポンプおよび圧力変換器に対してPE50および3方活栓によって連結した。経膀胱的に生理食塩液注入(0.15mL/分)を開始し、かつ実験の期間中持続した。血圧、心拍数および膀胱内圧の変化を日本光電ポリグラフで記録した。被検動物を排尿パターンが一定になるまで(約60~120分間)平衡にさせた。この時点で各実験パラメーターの基礎値を記録し、ラットに、容量が1mL/kg(体重)であるような適当な用量の試験化合物(0.3%カルボキシメチルセルロース-生理食塩液中)を強制的に経口投与した。実験パラメーターに対する化合物の効果を、投与後5時間まで観察した。対照薬としては、クロマカリムを用いた。化合物投与後1時間毎に5時間後までの収縮間隔、全身血圧および心拍数を、投与前値を100としたときの相対値で示した。

結果を第5表に示す。

第5表

| 化合物番号 | 投与量<br>(mg/kg) | 時間<br>(h) | 収縮間隔<br>(%) |
|-------|----------------|-----------|-------------|
| 1-1   | 1              | 0         | 100±0       |
|       |                | 1         | 138±15      |
|       |                | 2         | 166±16      |
|       |                | 3         | 170±6       |
|       |                | 4         | 181±16      |
|       |                | 5         | 203±21      |
| 1-2   | 1              | 0         | 100±0       |
|       |                | 1         | 116±8       |
|       |                | 2         | 136±5       |
|       |                | 3         | 149±9       |
|       |                | 4         | 143±5       |
|       |                | 5         | 139±6       |
| 1-3   | 1              | 0         | 100±0       |
|       |                | 1         | 123±15      |
|       |                | 2         | 135±11      |
|       |                | 3         | 144±10      |
|       |                | 4         | 160±19      |
|       |                | 5         | 160±16      |
| 1-7   | 1              | 0         | 100±0       |
|       |                | 1         | 116±9       |
|       |                | 2         | 138±12      |
|       |                | 3         | 156±17      |
|       |                | 4         | 155±16      |
|       |                | 5         | 155±17      |
| 1-9   | 1              | 0         | 100±0       |
|       |                | 1         | 129±23      |
|       |                | 2         | 123±10      |
|       |                | 3         | 143±12      |
|       |                | 4         | 135±16      |
|       |                | 5         | 130±5       |
| 1-19  | 1              | 0         | 100±0       |
|       |                | 1         | 114±9       |
|       |                | 2         | 139±7       |
|       |                | 3         | 136±11      |
|       |                | 4         | 145±6       |
|       |                | 5         | 167±15      |
| 1-24  | 1              | 0         | 100±0       |
|       |                | 1         | 140±11      |
|       |                | 2         | 121±17      |
|       |                | 3         | 160±19      |
|       |                | 4         | 169±25      |
|       |                | 5         | 169±25      |

| 化合物番号 | 投与量<br>(mg/kg) | 時間<br>(h) | 収縮間隔<br>(%) |
|-------|----------------|-----------|-------------|
| 1-25  | 0.1            | 0         | 100±0       |
|       |                | 1         | 108±9       |
|       |                | 2         | 140±9       |
|       |                | 3         | 140±12      |
|       |                | 4         | 148±13      |
|       |                | 5         | 163±17      |
| 1-26  | 0.1            | 0         | 100±0       |
|       |                | 1         | 118±8       |
|       |                | 2         | 137±7       |
|       |                | 3         | 145±7       |
|       |                | 4         | 152±8       |
|       |                | 5         | 168±7       |
| 1-28  | 1              | 0         | 100±0       |
|       |                | 1         | 127±10      |
|       |                | 2         | 139±7       |
|       |                | 3         | 133±6       |
|       |                | 4         | 140±3       |
|       |                | 5         | 145±3       |
| 1-33  | 1              | 0         | 100±0       |
|       |                | 1         | 124±15      |
|       |                | 2         | 137±15      |
|       |                | 3         | 137±4       |
|       |                | 4         | 142±10      |
|       |                | 5         | 148±21      |
| 1-35  | 1              | 0         | 100±0       |
|       |                | 1         | 115±2       |
|       |                | 2         | 133±12      |
|       |                | 3         | 131±15      |
|       |                | 4         | 152±4       |
|       |                | 5         | 148±3       |
| 3-5   | 1              | 0         | 100±0       |
|       |                | 1         | 131±12      |
|       |                | 2         | 152±4       |
|       |                | 3         | 145±18      |
|       |                | 4         | 157±13      |
|       |                | 5         | 158±4       |
| 3-9   | 1              | 0         | 100±0       |
|       |                | 1         | 122±7       |
|       |                | 2         | 128±16      |
|       |                | 3         | 129±18      |
|       |                | 4         | 150±19      |
|       |                | 5         | 160±21      |

|      |   |   |        |
|------|---|---|--------|
| 3-12 | 1 | 0 | 100±0  |
|      |   | 1 | 118±18 |
|      |   | 2 | 153±20 |
|      |   | 3 | 152±17 |
|      |   | 4 | 161±26 |
|      |   | 5 | 165±19 |

第5表

| 化合物番号  | 投与量<br>(mg/kg) | 時間<br>(h) | 収縮間隔<br>(%) | 血圧<br>(%) | 心拍数<br>(%) |
|--------|----------------|-----------|-------------|-----------|------------|
| 1-1    | 10             | 0         | 100±0       | 100±0     | 100±0      |
|        |                | 1         | 124±4       | 97±5      | 97±4       |
|        |                | 2         | 139±9       | 96±5      | 101±4      |
|        |                | 3         | 154±14      | 94±4      | 100±3      |
|        |                | 4         | 176±13      | 94±3      | 100±3      |
|        |                | 5         | 190±15      | 93±3      | 100±3      |
| 1-25   | 10             | 0         | 100±0       | 100±0     | 100±0      |
|        |                | 1         | 133±15      | 96±3      | 111±5      |
|        |                | 2         | 128±10      | 93±1      | 109±5      |
|        |                | 3         | 149±19      | 95±2      | 110±4      |
|        |                | 4         | 180±22      | 93±1      | 107±6      |
|        |                | 5         | 183±14      | 95±1      | 104±7      |
| 1-25   | 3              | 0         | 100±0       | 100±0     | 100±0      |
|        |                | 1         | 129±8       | 96±1      | 105±4      |
|        |                | 2         | 125±14      | 94±2      | 105±4      |
|        |                | 3         | 143±22      | 93±2      | 104±3      |
|        |                | 4         | 165±22      | 93±2      | 99±2       |
|        |                | 5         | 161±13      | 94±2      | 98±2       |
| クロマカリム | 1              | 0         | 100         | 100       | 100        |
|        |                | 1         | 124         | 46        | 98         |
|        |                | 2         | 133         | 52        | 100        |
|        |                | 3         | 142         | 54        | 98         |
|        |                | 4         | 133         | 60        | 99         |
|        |                | 5         | 133         | 64        | 99         |

化合物(I)は、例えば、錠剤、カプセル剤、シロップ剤等の通常適用される剤形に調製して、経口的に、あるいは筋肉内注射、静脈内注射、点滴、座剤による直腸内投与等の非経口的投与で投与することができる。それらの経口的または非経口的に投与する剤形の製剤化には、通常知られた方法が適用され、例えば各種の賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、等張化剤、乳化剤等を含有しても良い。

使用する製剤用担体としては、例えば、水、注射用蒸留水、生理食塩水、グルコ

ース、フルクトース、白糖、マンニット、ラクトース、でんぶん、セルロース、メチルセルロース、スルホキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、アルギン酸、タルク、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、尿素、シリコーン樹脂、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル等が挙げられる。

化合物(I)の有効量および投与回数は、投与形態、患者の年齢、体重、治療すべき症状の性質もしくは重篤度等により異なるが、通常、投与量は、経口の場合、成人一人当たり、0.01 mg ~ 1 g、好ましくは0.05~50 mgを一日一回ないし数回投与する。静脈内投与等の非経口的投与の場合、成人一人当たり、0.001 ~100 mg、好ましくは0.01~10 mgを一日一回ないし数回投与する。しかしながら、これら投与量に関しては、前述の種々の条件により変動する。

以下に、参考例および実施例により本発明の態様を説明する。

参考例および実施例で用いられるプロトン核磁気共鳴スペクトル(NMR)のピーク位置はテトラメチルシランから低磁場側に100万分の1単位(ppm)で表現する。ピーク形状は次のように表わす。

s:シングレット、d:ダブレット、t:トリプレット、q:カルテット、m:マルチプレット、br:ブロード。

#### 参考例1

3-(3-アミノフェニルチオメチル)チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル  
 3-アミノチオフェノール(2.3 g, 18.7 mmol)とトリエチルアミン(3.12 mL, 22.4 mmol)のジクロロメタン(30 mL)溶液に、氷冷下、3-プロモメチルチオフェン-2-カルボン酸メチルエステル(6.24 g, 22.4 mmol)をゆっくり加え、30分間攪拌した。反応終了後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。乾燥剤を濾別後、有機層を減圧下濃縮し、得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=7/1)で精製することにより、油状の3-(3-アミノフェニルチオメチル)チオフェン-2-カルボン酸メチルエステルを得た(4.82 g, 92%)。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.63 (br, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.52 (s, 2H), 6.49 (d, 1H,

$J=7.9$  Hz), 6.64 (s, 1H), 6.71 (d, 1H,  $J=7.9$  Hz), 7.02 (t, 1H,  $J=7.9$  Hz), 7.05 (d, 1H,  $J=5.3$  Hz), 7.37 (d, 1H,  $J=5.3$  Hz).

#### 参考例 2

3-(3-アセトアミドフェニルチオメチル)チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル

参考例 1 で得られたアミン(4.81 g, 17.3 mmol)をジクロロメタン(50 ml)に溶解し、氷冷下、トリエチルアミン(2.87 ml, 20.7 mmol)および無水酢酸(1.78 ml, 19.0 mmol)を加え、2 時間攪拌した。反応終了後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。乾燥剤を濾別後、有機層を減圧下濃縮し、3-(3-アセトアミドフェニルチオメチル)チオフェン-2-カルボン酸メチルエステルを得た(5.25 g, 95 %)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.15 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.52 (s, 2H), 7.02 (d, 1H,  $J=7.8$  Hz), 7.06 (d, 1H,  $J=5.1$  Hz), 7.17 (t, 1H,  $J=7.8$  Hz), 7.36 (d, 1H,  $J=5.1$  Hz), 7.39 (d, 1H,  $J=7.8$  Hz), 7.58 (br, 1H).

#### 参考例 3

3-(3-アセトアミドフェニルチオメチル)チオフェン-2-カルボン酸

参考例 2 で得られたメチルエステル(5.25 g, 17.2 mmol)をメタノール(30 ml)に溶解し、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液(30 ml)を加え、60°Cで1 時間攪拌した。反応液を濃縮後、1 mol/L 塩酸水溶液で pH を 3 とし、析出した白色固体を濾取した。得られた白色固体を水でよく洗浄し、乾燥することにより、3-(3-アセトアミドフェニルチオメチル)チオフェン-2-カルボン酸を得た(4.06 g, 77 %)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 2.03 (s, 3H), 4.54 (s, 2H), 6.96 (d, 1H,  $J=7.8$  Hz), 7.11 (d, 1H,  $J=5.1$  Hz), 7.19 (t, 1H,  $J=7.8$  Hz), 7.37 (d, 1H,  $J=7.8$  Hz), 7.63 (s, 1H), 7.67 (d, 1H,  $J=5.1$  Hz), 9.93 (br, 1H).

#### 参考例 4

9-アセトアミド-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-10-オン[化合物 A]

7-アセトアミド-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-10-オン[化

## 合物 B]

参考例 3 で得られたカルボン酸(3.0 g, 9.9 mmol)をジクロロメタン(30 ml)に懸濁し、氷冷下、トリフルオロ酢酸無水物(2.24 ml, 15.9 mmol)を滴下し、室温で 2 時間攪拌した。反応液を再び氷冷した後、ボロントリフルオリド・ジエチルエーテート(0.5 当量)を加え、室温で一晩攪拌した。反応終了後、ジクロロメタン層を、水、5%炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。乾燥剤を濾別後、有機層を減圧下濃縮し、得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=100/1)で精製することにより、9-アセトアミド-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-10-オン[化合物 A](0.74 g, 28%)および7-アセトアミド-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-10-オン[化合物 B](1.03 g, 37%)をそれぞれ得た。

[化合物 A]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.18 (s, 3H), 3.95 (s, 2H), 6.96 (d, 1H,  $J=5.0$  Hz), 7.39-7.45 (m, 2H), 7.60 (d, 1H,  $J=5.0$  Hz), 8.28 (d, 1H,  $J=7.8$  Hz), 9.98 (br, 1H).

[化合物 B]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 2.09 (s, 3H), 4.17 (s, 2H), 7.15 (d, 1H,  $J=5.3$  Hz), 7.60 (d, 1H,  $J=8.9$  Hz), 7.91 (d, 1H,  $J=5.3$  Hz), 7.95 (s, 1H), 7.97 (d, 1H,  $J=8.9$  Hz), 10.34 (br, 1H).

## 参考例 5

9-アミノ-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-10-オン

参考例 4 で得られた 9-アセトアミド-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-10-オン(0.74 g, 2.5 mmol)を、メタノール(15 ml)および濃塩酸(15 ml)の混合溶媒中、1 時間加熱還流した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中にあけ、酢酸エチル(25 ml)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。乾燥剤を濾別後、有機層を減圧下濃縮することにより、9-アミノ-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-10-オンを黄色固体として得た(0.6 g, 99%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 3.92 (s, 2H), 5.70 (br, 1H), 6.63 (d, 1H,  $J=8.2$  Hz), 6.92 (d, 1H,  $J=5.0$  Hz), 6.95 (d, 1H,  $J=8.2$  Hz), 7.10 (t, 1H,  $J=8.2$  Hz), 7.51 (d, 1H,  $J=5.0$  Hz).

## 参考例 6

7-アミノ-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-10-オン

9-アセトアミド-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-10-オンの代わりに参考例 4 で得られた 7-アセトアミド-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-10-オンを用い、参考例 5 とほぼ同様の方法により、7-アミノ-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-10-オンを白色固体として得た(収率 94%)。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.98 (s, 2H), 4.16 (br, 2H), 6.63 (d, 1H, J=8.6 Hz), 6.77 (s, 1H), 6.93 (d, 1H, J=5.0 Hz), 7.52 (d, 1H, J=5.0 Hz), 8.06 (d, 1H, J=8.6 Hz).

## 参考例 7

9-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパンオイルアミノ)-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-10-オン

3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸(0.79 g, 5.0 mmol)をジメチルアセトアミド(10 ml)に溶解し、-15 °Cで塩化チオニル(0.36 ml, 5.0 mmol)を加え、-15 ~-5°Cで 1 時間攪拌した。この反応液に、参考例 5 で得られた 9-アミノ-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-10-オン(0.62 g, 2.5 mmol)を加え、室温で一夜攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた油状の残渣を酢酸エチル(50 ml)に溶解し、有機層を 5%炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。乾燥剤を濾別後、有機層を減圧下濃縮し、得られた油状の残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=5/1)で精製し、さらにヘキサンでトリチュレートすることにより、9-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパンオイルアミノ)-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-10-オンを得た(0.60 g, 63%)。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.72 (s, 3H), 3.98 (s, 2H), 4.22 (br, 1H), 6.97 (d, 1H, J=5.0 Hz), 7.43 (t, 1H, J=8.0 Hz), 7.51 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.62 (d, 1H, J=5.0 Hz), 8.29 (d, 1H, J=8.0 Hz), 10.62 (br, 1H).

## 参考例 8

5-アセトアミドフタリド

5-アミノフタリド(10 g, 67.05 mmol)をテトラヒドロフラン(100 ml)に溶解し、トリエチルアミン(18.64 ml, 134 mmol)を加え、氷冷下、無水酢酸(12.61 ml, 134 mmol)を滴下した。室温で3時間攪拌した後、反応液に5%炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、析出した白色固体を濾取した。得られた固体を水で数回洗浄し、乾燥することにより、5-アセトアミドフタリドを得た(12.45 g, 97%)。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.09 (s, 3H), 5.33 (s, 2H), 7.54 (d, 1H, J=8.2 Hz), 7.80 (d, 1H, J=8.2 Hz), 8.20 (s, 1H), 10.25 (br, 1H).

#### 参考例 9

##### 3-アセトアミド-6-(4-メトキシフェノキシメチル)安息香酸

4-メトキシフェノール(1.95 g, 15.7 mmol)と28%ナトリウムメトキシド(15.7 mmol)とを、メタノール(30 ml)中、室温で30分間反応させ、反応終了後、溶媒を留去して、ナトリウムフェノキシドを得た。得られたナトリウムフェノキシドと参考例8で得られた5-アセトアミドフタリド(3.0 g, 15.7 mmol)とを、キシレン(30 ml)中、14時間加熱還流して反応させた。反応液を水に注ぎ、エーテル(30 ml)で2回洗浄した。水層を1 mol/L塩酸でpH 3とし、析出した固体を濾取することにより、3-アセトアミド-6-(4-メトキシフェノキシメチル)安息香酸を得た(2.49 g, 51%)。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.06 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 5.30 (s, 2H), 6.83 (d, 2H, J=8.3 Hz), 6.86 (d, 2H, J=8.3 Hz), 7.52 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.77 (d, 1H, J=8.3 Hz), 8.17 (s, 1H), 10.10 (br, 1H), 12.96 (br, 1H).

#### 参考例 10

##### 9-アセトアミド-2-メトキシ-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-11-オン

3-(3-アセトアミドフェニルチオメチル)チオフェン-2-カルボン酸の代わりに参考例9で得られる3-アセトアミド-6-(4-メトキシフェノキシメチル)安息香酸を用い、参考例4とほぼ同様の方法によって9-アセトアミド-2-メトキシ-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-11-オンを得た(収率87%)。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.20 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 5.11 (s, 2H), 6.98 (d, 1H, J=8.9 Hz), 7.10 (d, 1H, J=8.9 Hz), 7.32 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.61 (br, 1H),

7.66 (s, 1H), 8.09 (d, 1H,  $J=8.3$  Hz).

### 参考例 11

9-アミノ-2-メトキシ-6,11-ジヒドロジベンゾ[b, e]オキセピン-11-オン

参考例 10 で得られた 9-アセトアミド-2-メトキシ-6,11-ジヒドロジベンゾ[b, e]オキセピン-11-オン(0.93 g, 3.1 mmol) を濃塩酸(15 ml) およびメタノール(15 ml) の混合溶媒中、1 時間加熱還流した。反応終了後、参考例 5 とほぼ同様の方法により、9-アミノ-2-メトキシ-6,11-ジヒドロジベンゾ[b, e]オキセピン-11-オンを得た (収率 74%)。

$^1$ H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 3.85 (s, 3H), 5.11 (s, 2H), 5.30 (br, 2H), 6.63 (d, 1H,  $J=8.9$  Hz), 6.77 (s, 1H), 6.98 (d, 1H,  $J=8.9$  Hz), 7.10 (d, 1H,  $J=8.9$  Hz), 7.32 (d, 1H,  $J=8.9$  Hz), 7.66 (s, 1H).

### 参考例 12

(S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピオン酸

3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピオン酸(13.0 g, 82.3 mmol) のエタノール溶液(60 ml) に (S)-(-)-1-フェネチルアミン(9.97 g, 82.3 mmol) を 0 °C で滴下し、室温で 1 時間攪拌した。その後、減圧下濃縮することにより、白色結晶の塩を得た。この塩を用い、10%ブタノール/トルエン溶液(60 ml) から再結晶を 6 回繰り返すことにより、S-体の 3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピオン酸のフェネチルアミン塩{(S, S) 塩}(3.85 g, 13.8 mmol, 97%e. e.)を得た。なお、光学純度は、 $^1$ H-NMR で決定した。得られた{(S, S) 塩}を 2 mol/L 塩酸に溶解し、ジエチルエーテルを加え、室温で 1 時間攪拌した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。乾燥剤を濾別後、有機層を減圧下濃縮することにより、(S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピオン酸を白色結晶として得た(2.13 g, 13.5 mmol, S-体を 32%回収)。

$^1$ H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.65 (s, 3H).

### 参考例 13

(R)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピオン酸

(S)-(-)-1-フェネチルアミンの代わりに(R)-(-)-1-フェネチルアミンを用

い、参考例 12 とほぼ同様の方法により、(R)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピオン酸を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.65 (s, 3H).

#### 参考例 14

(S)-9-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパノイルアミノ)-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-10-オン

参考例 5 で得られた 9-アミノ-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-10-オン (0.56 g, 2.26 mmol) と参考例 12 で得られた (S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸 (0.72 g, 4.52 mmol) とを用い、参考例 7 とほぼ同様の方法により、(S)-9-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパノイルアミノ)-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-10-オンを得た (0.87 g, 99%)。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.72 (s, 3H), 3.98 (s, 2H), 4.16 (br, 1H), 6.98 (d, 1H, J=5.3 Hz), 7.43 (t, 1H, J=7.9 Hz), 7.52 (d, 1H, J=7.9 Hz), 7.62 (d, 1H, J=5.3 Hz), 8.28 (d, 1H, J=7.9 Hz), 10.72 (br, 1H).

#### 参考例 15

(R)-9-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパノイルアミノ)-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-10-オン

参考例 5 で得られた 9-アミノ-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-10-オン (0.37 g, 1.49 mmol) と参考例 13 で得られた (R)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸 (0.47 g, 2.97 mmol) を用い、参考例 7 とほぼ同様の方法により、(R)-9-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパノイルアミノ)-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-10-オンを得た (0.57 g, 99%)。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.72 (s, 3H), 3.98 (s, 2H), 4.16 (br, 1H), 6.97 (d, 1H, J=5.0 Hz), 7.43 (t, 1H, J=7.9 Hz), 7.52 (d, 1H, J=7.9 Hz), 7.62 (d, 1H, J=5.0 Hz), 8.28 (d, 1H, J=7.9 Hz), 10.72 (br, 1H).

#### 参考例 16

2-(3-メトキシフェニルチオメチル)-6-ニトロ安息香酸メチルエステル

3-メトキシチオフェノール(0.54 g, 0.48 mmol)とトリエチルアミン(0.43 ml, 0.59 mmol)のジクロロメタン(30 ml)溶液に、氷冷下、2-ブロモメチル-6-ニトロ安息香酸メチルエステル(1.45 g, 5.3 mmol)をゆっくり加え、3時間攪拌した。反応終了後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。乾燥剤を濾別後、有機層を減圧下濃縮し、得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=7/1)で精製することにより、2-(3-メトキシフェニルチオメチル)-6-ニトロ安息香酸メチルエステルを得た(1.29 g, 99%)。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.74 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.20 (s, 2H), 6.76 (ddd, 1H, J=7.9 Hz, 2.0 Hz, 1.0 Hz), 6.80 (t, 1H, J=2.0 Hz), 6.86 (ddd, 1H, J=7.9 Hz, 2.0 Hz, 1.0 Hz), 7.17 (t, 1H, J=7.9 Hz), 7.44 (d, 1H, J=7.9 Hz), 7.56 (dd, 1H, J=7.9 Hz, 1.0 Hz), 7.97 (dd, 1H, J=7.9 Hz, 1.0 Hz).

#### 参考例 17

##### 2-(3-メトキシフェニルチオメチル)-6-ニトロ安息香酸

参考例 16 で得られた 2-(3-メトキシフェニルチオメチル)-6-ニトロ安息香酸メチルエステル(0.96 g, 2.88 mmol)をメタノール(10 ml)に溶解し、4 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液(10 ml)を加えて 2 時間加熱還流した。反応後、反応液を濃縮し、1 mol/L 塩酸水溶液で pH を 3 に調整して析出する 2-(3-メトキシフェニルチオメチル)-6-ニトロ安息香酸を白色固体として得た(0.85 g, 92%)。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3.71 (s, 3H), 4.38 (s, 2H), 6.75-6.80 (m, 1H), 6.85-6.92 (m, 2H), 7.20 (t, 1H, J=7.6 Hz), 7.59 (t, 1H, J=7.9 Hz), 7.75 (d, 1H, J=7.9 Hz), 7.97 (d, 1H, J=7.9 Hz), 14.01 (br, 1H).

#### 参考例 18

3-メトキシ-10-ニトロ-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]チエピン-11-オム

参考例 17 で得られた 2-(3-メトキシフェニルチオメチル)-6-ニトロ安息香酸(0.92 g, 2.88 mmol)を塩化メチレン(30 ml)に懸濁し、無水トリフルオロ酢酸(0.81 ml, 5.76 mmol)を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応液を氷冷し、ボロントリフルオリド・エーテラート(0.13 ml, 1.06 mmol)を加えて 1 時間反応した。反応終了

後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。乾燥剤を濾別後、有機層を減圧下濃縮し、得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=6/1)で精製することにより、3-メトキシ-10-ニトロ-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]チエピン-11-オンを得た(0.40 g, 46%)。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.84 (s, 3H), 4.07 (s, 2H), 6.75 (d, 1H, J=2.3 Hz), 6.91 (dd, 1H, J=8.9 Hz, 2.0 Hz), 7.50-7.54 (m, 2H), 7.92 (dd, 1H, J=5.9 Hz, 3.6 Hz), 7.98 (d, 1H, J=8.9 Hz).

### 実施例 1-1

5,5-ジオキソ-9-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパノイルアミノ)-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-10-オン(化合物1-1)

参考例7で得られる9-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパノイルアミノ)-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-10-オン(0.3 g, 0.77 mmol)をジクロロメタン(30 ml)に溶解し、氷冷下、メタクロロ過安息香酸(0.67 g, 3.5 当量)を加え、室温で3時間攪拌した。反応終了後、反応液を5%亜硫酸ナトリウム水溶液、5%炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。乾燥剤を濾別後、有機層を減圧下濃縮し、得られた油状の残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=3/1)で精製し、さらにイソプロピルエーテルでトリチュレートすることにより、化合物1-1を得た(0.21 g, 64%)。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.74 (s, 3H), 4.68 (s, 2H), 7.03 (d, 1H, J=5.1 Hz), 7.74 (d, 1H, J=5.1 Hz), 7.76 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.97-8.03 (m, 2H), 8.67 (d, 1H, J=8.3 Hz), 10.80 (br, 1H).

以下の実施例1-2から実施例1-24、実施例1-26から実施例1-47、実施例1-53から実施例1-55、実施例2-1から実施例2-12及び実施例3-1から実施例3-32においては、9-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパノイルアミノ)-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-10-オンの代わりに相当する三環系ベンゾチエピン誘導体を用いる以外は、実施例1-1とほぼ同様の方法により

目的化合物を得た。実施例 1-51、1-52、2-10 においては、3-メトキシ-10-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパノイルアミノ)-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]チエピン-11-オンの代わりに相当する三環性ベンゾチエピン誘導体を用いる以外は実施例 1-1 とほぼ同様の方法により目的化合物を得た。

#### 実施例 1-2

5,5-ジオキソ-7-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパノイルアミノ)-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-10-オン (化合物 1-2) (収率 68%)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.62 (s, 3H), 5.27 (s, 2H), 7.24 (d, 1H, J=5.0 Hz), 7.57 (br, 1H), 8.03-8.09 (m, 2H), 8.26 (d, 1H, J=7.9 Hz), 8.73 (s, 1H), 10.81 (br, 1H).

#### 実施例 1-3

5,5-ジオキソ-1-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパノイルアミノ)-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]チエピン-11-オン (化合物 1-3) (収率 90%)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.74 (s, 3H), 4.04 (br, 1H), 4.81 (s, 2H), 7.48-7.63 (m, 2H), 7.71 (t, 1H, J=8.1 Hz), 7.90 (d, 1H, J=8.1 Hz), 8.05 (d, 1H, J=8.1 Hz), 8.46 (d, 1H, J=8.1 Hz), 9.76 (br, 1H).

#### 実施例 1-4

5,5-ジオキソ-3-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパノイルアミノ)-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]チエピン-11-オン (化合物 1-4) (収率 88%)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.62 (s, 3H), 5.28 (s, 2H), 7.50-7.66 (m, 3H), 7.91 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.96 (d, 1H, J=8.3 Hz), 8.22 (d, 1H, J=8.3 Hz), 8.65 (s, 1H), 10.69 (br, 1H).

#### 実施例 1-5

9,9-ジオキソ-5-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパノイルアミノ)-4,10-ジヒドロチエノ[2,3-c][1]ベンゾチエピン-4-オン (化合物 1-5) (収率 70%)

<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.54 (s, 3H), 5.45 (s, 2H), 7.33 (d, 1H, J=5.3 Hz), 7.59 (d, 1H, J=5.3 Hz), 7.72 (br, 1H), 7.82-7.88 (m, 2H), 8.15 (d, 1H, J=7.1 Hz), 10.61 (br, 1H).

## 実施例 1-6

9,9-ジオキソ-7-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパノイルアミノ)-4,10-ジヒドロチエノ[2,3-c][1]ベンゾチエピン-4-オン (化合物 1-6) (収率 72%)

<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.61 (s, 3H), 5.52 (s, 2H), 7.56-7.64 (m, 3H), 7.97 (d, 1H, J=8.3 Hz), 8.24 (d, 1H, J=8.3 Hz), 8.69 (s, 1H), 10.80 (br, 1H).

## 実施例 1-7

9,9-ジオキソ-5-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパノイルアミノ)-4,10-ジヒドロフロ[2,3-c][1]ベンゾチエピン-4-オン (化合物 1-7) (収率 80%)

<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.58 (s, 3H), 5.38 (s, 2H), 6.83 (d, 1H, J=2.0 Hz), 7.79 (d, 1H, J=2.0 Hz), 7.83-7.93 (m, 2H), 8.42 (d, 1H, J=7.9 Hz), 10.88 (br, 1H).

## 実施例 1-8

9,9-ジオキソ-7-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパノイルアミノ)-4,10-ジヒドロフロ[2,3-c][1]ベンゾチエピン-4-オン (化合物 1-8) (収率 73%)

<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.62 (s, 3H), 5.46 (s, 2H), 6.96 (d, 1H, J=2.0 Hz), 7.82 (d, 1H, J=2.0 Hz), 7.98 (d, 1H, J=8.3 Hz), 8.27 (d, 1H, J=8.3 Hz), 8.76 (s, 1H), 10.78 (br, 1H).

## 実施例 1-9

5,5-ジオキソ-8-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパノイルアミノ)-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-10-オン (化合物 1-9) (収率 67%)

<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.61 (s, 3H), 5.20 (s, 2H), 7.24 (d, 1H, J=5.0 Hz), 7.55 (br, 1H), 8.03 (d, 1H, J=5.0 Hz), 8.29 (dd, 1H, J=8.6 Hz, 2.3 Hz),

8.51 (d, 1H,  $J=2.3$  Hz), 10.67 (br, 1H).

#### 実施例 1-10

5,5-ジオキソ-6-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパノイルアミノ)-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-10-オン (化合物 1-10) (収率 80%)

$^1$ H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.57 (s, 3H), 3.93 (br, 1H), 4.83 (s, 2H), 7.00 (d, 1H,  $J=5.0$  Hz), 7.66-7.79 (m, 3H), 8.91 (dd, 1H,  $J=8.6$  Hz, 1.3 Hz), 11.41 (br, 1H).

#### 実施例 1-11

5,5-ジオキソ-9-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパノイルアミノ)-4,10-ジヒドロフロ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-10-オン (化合物 1-11) (収率 89%)

$^1$ H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 1.57 (s, 3H), 5.11 (s, 2H), 6.79 (s, 1H), 7.79-7.97 (m, 3H), 8.14 (s, 1H), 8.50 (d, 1H,  $J=4.5$  Hz), 11.11 (br, 1H).

#### 実施例 1-12

5,5-ジオキソ-8-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパノイルアミノ)-4,10-ジヒドロフロ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-10-オン (化合物 1-12) (収率 53%)

$^1$ H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 1.61 (s, 3H), 5.07 (s, 2H), 6.80 (d, 1H,  $J=1.7$  Hz), 7.54 (br, 1H), 8.05 (d, 1H,  $J=1.7$  Hz), 8.12 (d, 1H,  $J=8.6$  Hz), 8.29 (d, 1H,  $J=8.6$  Hz), 8.53 (s, 1H), 10.67 (br, 1H).

#### 実施例 1-13

5,5-ジオキソ-7-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパノイルアミノ)-4,10-ジヒドロフロ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-10-オン (化合物 1-13) (収率 87%)

$^1$ H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 1.63 (s, 3H), 5.02 (s, 2H), 6.78 (d, 1H,  $J=1.7$  Hz), 7.46 (br, 1H), 8.02 (d, 1H,  $J=1.7$  Hz), 8.28 (dd, 1H,  $J=8.4$  Hz, 2.2 Hz), 8.76 (d, 1H,  $J=2.2$  Hz), 10.72 (br, 1H).

#### 実施例 1-14

10, 10-ジオキソ-6-(3, 3, 3-トリフルオロー-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-イアルアミノ)-5, 11-ジヒドロ[1]ベンゾチエピノ[3, 4-b]ピリジン-5-オン (化合物 1-14) (収率 55%)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.51 (s, 3H), 5.38 (d, 1H, J = 18.2 Hz), 5.45 (d, 1H, J = 18.2 Hz), 7.55-7.67 (m, 2H), 7.75-7.93 (m, 3H), 8.10 (dd, 1H, J = 7.9 Hz, 1.3 Hz), 8.78 (dd, 1H, J = 4.6 Hz, 1.3 Hz), 10.60 (br, 1H).

#### 実施例 1-15

10, 10-ジオキソ-7-(3, 3, 3-トリフルオロー-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-イアルアミノ)-5, 11-ジヒドロ[1]ベンゾチエピノ[3, 4-b]ピリジン-5-オン (化合物 1-15) (収率 40%)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.69 (s, 3H), 5.03 (s, 2H), 7.05 (s, 1H), 7.49 (dd, 1H, J = 7.9 Hz, 4.6 Hz), 8.04-8.12 (m, 3H), 8.46 (dd, 1H, J = 7.9 Hz, 1.6 Hz), 8.76 (dd, 1H, J = 4.6 Hz, 1.6 Hz), 9.47 (br, 1H).

#### 実施例 1-16

10, 10-ジオキソ-8-(3, 3, 3-トリフルオロー-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-イアルアミノ)-5, 11-ジヒドロ[1]ベンゾチエピノ[3, 4-b]ピリジン-5-オン (化合物 1-16) (収率 48%)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.61 (s, 3H), 5.47 (s, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.63 (dd, 1H, J = 7.9 Hz, 4.9 Hz), 7.98 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 8.24 (dd, 1H, J = 8.6 Hz, 2.1 Hz), 8.36 (dd, 1H, J = 7.9 Hz, 1.6 Hz), 8.65 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 8.80 (dd, 1H, J = 4.9 Hz, 1.6 Hz), 10.79 (br, 1H).

#### 実施例 1-17

6, 6-ジオキソ-10-(3, 3, 3-トリフルオロー-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-イアルアミノ)-5, 11-ジヒドロ[1]ベンゾチエピノ[4, 3-b]ピリジン-11-オン (化合物 1-17) (収率 62%)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.60 (s, 3H), 5.44 (s, 2H), 7.73 (dd, 1H, J = 7.9 Hz, 4.6 Hz), 7.85 (s, 1H), 7.86-7.96 (m, 3H), 8.24 (dd, 1H, J = 6.6 Hz, 3.0 Hz), 8.81 (dd, 1H, J = 4.6 Hz, 1.6 Hz), 10.40 (br, 1H).

#### 実施例 1-18

10,10-ジオキソ-6-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパンオイルアミノ)-5,11-ジヒドロ[1]ベンゾチエピノ[3,4-c]ピリジン-5-オン(化合物1-18)(收率39%)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.73(s, 3H), 4.82(s, 2H), 7.76(t, 1H, J = 8.1 Hz), 7.83(d, 1H, J = 5.1 Hz), 7.94(dd, 1H, J = 8.1 Hz, 1.0 Hz), 8.40(dd, 1H, J = 8.1 Hz, 1.0 Hz), 8.60(s, 1H), 8.79(d, 1H, J = 5.1 Hz), 9.76(br, 1H).

#### 実施例1-19

5,5-ジオキソ-7-フルオロ-1-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパンオイルアミノ)-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]チエピン-11-オン(化合物1-19)(收率89%)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.53(s, 3H), 5.21(s, 2H), 7.53-7.64(m, 3H), 7.72(br, 1H), 7.79-7.86(m, 2H), 7.99(d, 1H, J=8.6 Hz), 10.40(br, 1H).

#### 実施例1-20

5,5-ジオキソ-7-フルオロ-3-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパンオイルアミノ)-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]チエピン-11-オン(化合物1-20)(收率88%)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.59(s, 3H), 5.20(s, 2H), 7.50-7.61(m, 2H), 7.72(d, 1H, J=8.3Hz), 8.01(d, 1H, J=8.3 Hz), 8.15(d, 1H, J=8.3 Hz), 8.60(s, 1H).

#### 実施例1-21

5,5-ジオキソ-9-フルオロ-1-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパンオイルアミノ)-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]チエピン-11-オン(化合物1-21)(收率100%)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.51(s, 3H), 5.32(s, 2H), 7.43-7.58(m, 3H), 7.64(br, 1H), 7.80-7.91(m, 3H), 10.56(br, 1H).

#### 実施例1-22

5,5-ジオキソ-9-フルオロ-3-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパンオイルアミノ)-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]チエピン-11-オン(化合物1-22)(收率72%)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.53(s, 3H), 5.32(s, 2H), 7.47-7.61(m, 3H), 7.92

(d, 1H,  $J=8.7$  Hz), 8.14 (dd, 1H,  $J=8.7$  Hz, 2.3 Hz), 8.57 (d, 1H,  $J=2.3$  Hz), 10.72 (br, 1H).

### 実施例 1-23

5,5-ジオキソ-8-メチル-1-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパノイルアミノ)-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]チエピン-11-オン (化合物 1-23) (収率 77%)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.73 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 3.90 (brs, 1H), 4.76 (s, 2H), 7.04 (s, 1H), 7.31 (d, 1H,  $J=8.3$  Hz), 7.70 (t, 1H,  $J=7.9$  Hz), 7.89 (d, 1H,  $J=7.9$  Hz), 7.98 (d, 1H,  $J=8.3$  Hz), 8.46 (d, 1H,  $J=7.9$  Hz), 9.77 (br, 1H)

### 実施例 1-24

5,5-ジオキソ-8-メトキシ-1-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパノイルアミノ)-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]チエピン-11-オン (化合物 1-24) (収率 46%)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.74 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.75 (s, 2H), 6.70 (d, 2H,  $J=2.3$  Hz), 7.00 (dd, 1H,  $J=8.3$  Hz, 2.3 Hz), 7.70 (t, 1H,  $J=7.9$  Hz), 7.90 (d, 1H,  $J=7.9$  Hz), 8.12 (d, 1H,  $J=8.9$  Hz), 8.47 (d, 1H,  $J=7.9$  Hz), 9.82 (br, 1H)

### 実施例 1-25

(S)-(+) -5,5-ジオキソ-9-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパノイルアミノ)-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-10-オン (化合物 1-25)

参考例 14 で得られる (S)-9-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパノイルアミノ)-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-10-オン (1.07 g, 2.26 mmol) をジクロロメタン (40 mL) に溶解し、氷冷下、メタクロロ過安息香酸 (1.95 g, 3.5 当量) を加え、室温で 3 時間搅拌した。反応終了後、反応液を 5%亜硫酸ナトリウム水溶液、5%炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。乾燥剤を濾別後、有機層を減圧下濃縮し、得られた油状の残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル

=3/1) で精製し、さらにイソプロピルエーテルでトリチュレートすることにより、化合物 1-25 を得た(0.71 g, 75%)。

m. p. (融点) : 254-256 °C

$[\alpha]_D^{20} +32.2^\circ$  (c=0.10, CH<sub>3</sub>OH)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.57 (s, 3H), 5.21 (s, 2H), 7.19 (d, 1H, J=5.0 Hz), 7.78 (br, 1H), 7.83-7.91 (m, 2H), 8.05 (d, 1H, J=5.0 Hz), 8.41 (d, 1H, J=7.2 Hz), 10.88 (br, 1H).

#### 実施例 1-26

(R)-(-)-5,5-ジオキソ-9-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパノイルアミノ)-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-10-オン (化合物 1-26) (収率 76%)

m. p. (融点) : 254-256 °C

$[\alpha]_D^{20} -38.2^\circ$  (c=0.10, CH<sub>3</sub>OH)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.56 (s, 3H), 5.23 (s, 2H), 7.18 (d, 1H, J=5.1 Hz), 7.79 (br, 1H), 7.83-7.91 (m, 2H), 8.07 (d, 1H, J=5.1 Hz), 8.39 (d, 1H, J=7.0 Hz), 10.87 (br, 1H).

#### 実施例 1-27

5,5-ジオキソ-8-ヒドロキシ-1-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパノイルアミノ)-6,11-ジヒドロベンゾ[b,e]チエピン-11-オン (化合物 1-27) (収率 36%)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.54 (s, 3H), 5.20 (s, 2H), 6.76 (d, 1H, J=2.0 Hz), 6.91 (dd, 1H, J=8.6 Hz, 2.0 Hz), 7.77-7.83 (m, 4H), 8.19 (dd, 1H, J=5.6 Hz, 3.3 Hz), 10.25 (brs, 1H)

#### 実施例 1-28

5,5-ジオキソ-6-メトキシ-9-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパノイルアミノ)-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-10-オン (化合物 1-28) (収率 79%)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.55 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 5.13 (s, 2H), 7.11 (d, 1H, J=5.0 Hz), 7.50 (d, 1H, J=9.2 Hz), 7.68 (br, 1H), 7.95 (d, 1H, J=5.0

Hz), 8.17 (d, 1H, J=9.2 Hz), 10.18 (br, 1H).

### 実施例 1-29

5,5-ジオキソ-6-メチル-9-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパノイルアミノ)-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-10-オン  
(化合物 1-29) (収率 88%)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.56 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 5.21 (s, 2H), 7.12 (d, 1H, J=5.1 Hz), 7.59 (d, 1H, J=8.6 Hz), 7.75 (br, 1H), 7.97 (d, 1H, J=5.1 Hz), 8.20 (d, 1H, J=8.6 Hz), 10.37 (br, 1H).

### 実施例 1-30

8-クロロ-5,5-ジオキソ-7-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパノイルアミノ)-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-10-オン  
(化合物 1-30) (収率 65%)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.81 (s, 3H), 3.75 (br, 1H), 4.73 (s, 2H), 7.06 (d, 1H, J=5.0 Hz), 7.76 (d, 1H, J=5.0 Hz), 8.23 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 9.46 (br, 1H).

### 実施例 1-31

5,5-ジオキソ-8-メチル-9-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパノイルアミノ)-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-10-オン  
(化合物 1-31) (収率 84%)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.55 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 4.99 (d, 1H, J=17.8 Hz), 5.08 (d, 1H, J=17.8 Hz), 7.12 (d, 1H, J=5.1 Hz), 7.38 (br, 1H), 7.70 (d, 1H, J=7.9 Hz), 7.89 (d, 1H, J=5.1 Hz), 7.90 (d, 1H, J=7.9 Hz), 9.92 (br, 1H).

### 実施例 1-32

5,5-ジオキソ-8-メチル-7-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパノイルアミノ)-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-10-オン  
(化合物 1-32) (収率 96%)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.64 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 5.21 (s, 2H), 7.23 (d, 1H, J=5.0 Hz), 7.71 (br, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.04 (d, 1H, J=5.0 Hz), 8.43 (s, 1H), 9.89 (br, 1H).

## 実施例 1-33

6-クロロ-5,5-ジオキソ-9-(3,3,3-トリフルオロー-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパノイルアミノ)-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-10-オン  
(化合物 1-33) (収率 90%)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.55 (s, 3H), 5.30 (s, 2H), 7.14 (d, 1H, J=5.0 Hz), 7.80 (br, 1H), 7.82 (d, 1H, J=8.9 Hz), 8.00 (d, 1H, J=5.0 Hz), 8.28 (d, 1H, J=8.9 Hz), 10.43 (br, 1H).

## 実施例 1-34

5,5-ジオキソ-8-メトキシ-7-(3,3,3-トリフルオロー-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパノイルアミノ)-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c]ベンゾチエピン-10-オン (化合物 1-34) (収率 26%)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.63 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 5.27 (s, 2H), 7.25 (d, 1H, J=5.3 Hz), 7.68 (br, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.12 (d, 1H, J=5.3 Hz), 9.02 (s, 1H), 9.78 (br, 1H).

## 実施例 1-35

5,5-ジオキソ-6-フルオロー-9-(3,3,3-トリフルオロー-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパノイルアミノ)-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-10-オン (化合物 1-35) (収率 76%)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.58 (s, 3H), 5.25 (s, 2H), 7.15 (d, 1H, J=5.1 Hz), 7.57 (t, 1H, J=9.6 Hz), 7.67 (br, 1H), 7.93 (d, 1H, J=5.1 Hz), 8.37 (dd, 1H, J=9.6 Hz, 4.3 Hz), 10.50 (br, 1H).

## 実施例 1-36

8-アミノ-5,5-ジオキソ-1-(3,3,3-トリフルオロー-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパノイルアミノ)-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]チエピン-11-オン (化合物 1-36) (収率 75%)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.55 (s, 3H), 5.00-5.15 (m, 2H), 6.35-6.45 (m, 3H), 6.63 (dd, 1H, J=8.6 Hz, 2.0 Hz), 7.70-7.83 (m, 4H), 8.33 (dd, 1H, J=6.6 Hz, 3.3 Hz), 10.29 (br, 1H).

## 実施例 1-37

8-エチルアミノ-5,5-ジオキソ-1-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパノイルアミノ)-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]チエピン-11-オン (化合物 1-37) (収率 25%)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.29 (t, 3H, J=7.3 Hz), 1.72 (s, 3H), 3.25 (q, 2H, J=7.3 Hz), 4.21 (br, 1H), 4.67 (s, 1H), 6.35 (d, 1H, J=2.0 Hz), 6.67 (dd, 1H, J=8.9 Hz, 2.0 Hz), 7.65 (t, 1H, J=8.2 Hz), 7.87 (dd, 1H, J=8.2 Hz, 1.0 Hz), 8.04 (d, 1H, J=8.9 Hz), 8.46 (dd, 1H, J=8.2 Hz, 1.0 Hz), 10.03 (br, 1H).

#### 実施例 1-38

8-アセチルアミノ-5,5-ジオキソ-1-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパノイルアミノ)-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]チエピン-11-オン (化合物 1-38) (収率 62%)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.54 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 5.29 (s, 2H), 7.57 (d, 1H, J=2.0 Hz), 7.76-7.90 (m, 5H), 8.05-8.15 (m, 1H), 10.30 (br, 1H), 10.39 (br, 1H).

#### 実施例 1-39

8-(2,2-ジメチルプロパノイルアミノ)-5,5-ジオキソ-1-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパノイルアミノ)-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]チエピン-11-オン (化合物 1-39) (収率 98%)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.32 (s, 9H), 1.72 (s, 3H), 4.75 (s, 2H), 7.39 (dd, 1H, J=8.6 Hz, 2.0 Hz), 7.57 (br, 1H), 7.69 (t, 1H, J=8.3 Hz), 7.76 (s, 1H), 7.89 (d, 1H, J=8.3 Hz), 8.02 (d, 1H, J=8.6 Hz), 8.45 (d, 1H, J=8.3 Hz), 9.82 (br, 1H).

#### 実施例 1-40

5,5-ジオキソ-7-メトキシ-1-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパノイルアミノ)-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]チエピン-11-オン (化合物 1-40) (収率 99%)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.72 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.03 (br, 1H), 4.72 (s, 2H), 7.13 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.45 (t, 1H, J=8.3 Hz), 7.57 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.68 (t, 1H, J=8.3 Hz), 7.88 (d, 1H, J=8.3 Hz), 8.46 (d, 1H, J=8.3 Hz), 9.69 (br, 1H).

#### 実施例 1-41

5, 5-ジオキソ-7-メトキシ-3-(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパノイルアミノ)-6, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e]チエピン-11-オン (化合物 1-41) (収率 88%)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.72 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.89 (s, 2H), 7.11 (dd, 1H, J=8.3 Hz, 1.6 Hz), 7.39-7.50 (m, 2H), 7.90 (d, 1H, J=8.3 Hz), 8.11 (dd, 1H, J=8.3 Hz, 1.6 Hz), 8.20 (d, 1H, J=1.6 Hz), 9.27 (br, 1H).

#### 実施例 1-42

5, 5-ジオキソ-7-イソプロピルオキシ-3-(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパノイルアミノ)-6, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e]チエピン-11-オン (化合物 1-42) (収率: 96%)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.36 (d, 6H, J=6.0 Hz), 1.72 (s, 3H), 4.16 (br, 1H), 4.71 (s, 2H), 7.11 (d, 1H, J=8.1 Hz), 7.42 (t, 1H, J=8.1 Hz), 7.54 (d, 1H, J=8.1 Hz), 7.68 (t, 1H, J=8.1 Hz), 7.87 (d, 1H, J=8.1 Hz), 8.46 (d, 1H, J=8.1 Hz), 9.69 (br, 1H).

#### 実施例 1-43

5, 5-ジオキソ-7-イソプロピルオキシ-3-(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパノイルアミノ)-6, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e]チエピン-11-オン (化合物 1-43) (収率: 92%)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.36 (d, 6H, J=6.3 Hz), 1.70 (s, 3H), 4.59-4.67 (m, 1H), 4.88 (s, 2H), 7.11 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.37-7.48 (m, 2H), 7.86 (d, 1H, J=8.3 Hz), 8.05 (dd, 1H, J=8.3, 2.0 Hz), 8.22 (d, 1H, J=2.0 Hz), 9.28 (br, 1H).

#### 実施例 1-44

5, 5-ジオキソ-10-メトキシ-3-(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパノイルアミノ)-6, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e]チエピン-11-オン (化合物 1-44) (収率: 75%)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.61 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 5.08 (s, 2H), 7.08 (d, 1H, J=7.9 Hz), 7.13 (d, 1H, J=7.9 Hz), 7.45-7.50 (m, 2H), 7.78 (d, 1H, J=7.9 Hz), 8.18 (d, 1H, J=7.9 Hz), 8.58 (s, 1H), 10.62 (br, 1H).

#### 実施例 1-45

8, 10-ジメトキシ-5, 5-ジオキソ-1-(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパノイルアミノ)-6, 11-ジヒドロベンゾ[b, e]チエピン-11-オン(化合物 1-45) (収率 53%)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.74 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.61 (d, 1H, J=15.8 Hz), 4.75 (d, 1H, J=15.8 Hz), 6.44 (d, 1H, J=5.3 Hz), 6.45 (d, 1H, J=5.3 Hz), 7.69 (t, 1H, J=7.9 Hz), 7.80 (dd, 1H, J=7.9 Hz, 1.0 Hz), 8.68 (dd, 1H, J=7.9 Hz, 1.0 Hz), 10.50 (br, 1H).

#### 実施例 1-46

(S)-5, 5-ジオキソ-2-ニトロ-9-(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパノイルアミノ)-4, 10-ジヒドロチエノ[3, 2-c][1]ベンゾチエピン-10-オン(化合物 1-46) (収率 35%)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.52 (s, 3H), 5.34 (s, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.88-7.96 (m, 2H), 7.97-8.04 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 10.90 (br, 1H).

#### 実施例 1-47

(S)-5, 5-ジオキソ-3-ニトロ-9-(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパノイルアミノ)-4, 10-ジヒドロチエノ[3, 2-c][1]ベンゾチエピン-10-オン(化合物 1-47) (収率 43%)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.52 (s, 3H), 5.43 (s, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.83-7.94 (m, 2H), 7.99-8.07 (m, 1H), 9.16 (s, 1H), 10.79 (br, 1H).

#### 実施例 1-48

2-メトキシ-9-(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパノイルアミノ)-6, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e]オキセピン-11-オン(化合物 1-48)

3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸(0.73 g, 4.63 mmol)をジメチルアセトアミド(8 ml)に溶解し、-15 °Cで塩化チオニル(0.36 ml, 4.63 mmol)を加え、-15 °Cで1時間攪拌した。この反応液に参考例 11 で得られる 9-アミノ-2-メトキシ-6, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e]オキセピン-11-オン(0.59 g, 2.32 mmol)を加え室温で一夜攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、得られた油状の残渣を酢酸エチル(25 ml)に溶解し、有機層を 5%炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。乾燥剤を濾

別後、有機層を減圧下濃縮し、得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=3/1)で精製し、さらにイソプロピルエーテルでトリチュレートすることにより化合物 I-48を得た(収率 87%)。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.75 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.17 (br, 1H), 5.13 (s, 2H), 6.98 (d, 1H, J=8.9 Hz), 7.11 (d, 1H, J=8.9 Hz), 7.37 (d, 1H, J=7.9 Hz), 7.65 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.09 (d, 1H, J=7.9 Hz), 8.61 (br, 1H).

#### 実施例 1-49

3-メトキシ-10-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパンイルアミノ)-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,c]チエピン-11-オン(化合物 I-49)

参考例 18 で得られる 3-メトキシ-10-ニトロ-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,c]チエピン-11-オン(0.36 g, 1.2 mmol)を含水エタノール(20 ml)中、還元鉄(0.36 g)と塩化鉄(III)(40 mg)の存在下、2 時間加熱還流した。反応終了後、反応液を熱時ろ過し、ろ液を減圧下留去して粗製の 10-アミノ-3-メトキシ-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,c]チエピン-11-オン(1.2 mmol)を得た。これを精製することなく使用して実施例 1-48 とほぼ同様にジメチルアセトアミド(10 ml)中、3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸(0.38 g, 2.39 mmol)と塩化チオニル(0.36 ml, 2.39 mmol)から調製した酸塩化物に加え、室温にて 6 時間攪拌した。反応後、実施例 1-48 の方法に準じて精製し化合物 I-49を得た(0.32 g, 収率 65%)。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.69 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.97 (d, 1H, J = 14.2 Hz), 4.04 (d, 1H, J = 14.2 Hz), 4.23 (br, 1H), 6.77 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 6.81 (dd, 1H, J = 8.9, 2.3 Hz), 7.08 (dd, 1H, J = 7.9, 0.7 Hz), 7.46 (t, 1H, J = 7.9 Hz), 8.16 (dd, 1H, J = 7.9, 0.7 Hz), 8.18 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 9.76 (br, 1H).

#### 実施例 1-50

5,5-ジメチル-3-メトキシ-10-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパンイルアミノ)-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,c]チエピン-11-オン(化合物 I-50)

実施例 1-49 で得られる 3-メトキシ-10-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパンイルアミノ)-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,c]チエピン-11-

オン (0.28 g, 0.68 mmol) を使用して実施例 1-1 の方法にしたがって化合物 1-50 を得た (0.32 g, 収率 99%)。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.52 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 5.33 (s, 2H), 7.33-7.45 (m, 3H), 7.58 (t, 1H, J = 8.1 Hz), 7.61 (s, 1H), 7.75 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.84 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 10.25 (br, 1H).

#### 実施例 1-51

5,5-ジオキソ-9-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパノイルアミノ)-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]チエピン-11-オン (化合物 1-51) (収率 61%)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.58 (s, 3H), 5.31 (s, 2H), 7.44 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.48 (s, 1H), 7.82-8.01 (m, 5H), 8.39 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 10.31 (br, 1H).

#### 実施例 1-52

5,5-ジオキソ-7-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパノイルアミノ)-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]チエピン-11-オン (化合物 1-52) (収率 61%)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.73 (s, 3H), 4.04 (br, 1H), 4.77 (s, 2H), 7.23 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.58 (t, 1H, J = 8.2 Hz), 7.73 (dt, 1H, J = 7.6 Hz, 1.3 Hz), 7.81 (dt, 1H, J = 7.6 Hz, 1.6 Hz), 7.87 (dd, 1H, J = 7.6 Hz, 1.6 Hz), 8.07 (dd, 1H, J = 7.6 Hz, 1.3 Hz), 8.29 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 9.93 (br, 1H).

#### 実施例 1-53

8-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパノイルアミノ)-1,10,10-トリオキソ-5,11-ジヒドロ[1]ベンゾチエピノ[3,4-b]ピリジン-5-オン (化合物 1-53) (収率 18%)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.60 (s, 3H), 5.54 (s, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.63 (dd, 1H, J = 8.2 Hz, 6.6 Hz), 7.84 (dd, 1H, J = 8.2 Hz, 1.0 Hz), 7.91 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 8.26 (dd, 1H, J = 8.6 Hz, 2.3 Hz), 8.63 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 8.65 (dd, 1H, J = 6.6 Hz, 1.0 Hz), 10.81 (br, 1H).

#### 実施例 1-54

6-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパノイルアミノ)-

2, 10, 10-トリオキソ-5, 11-ジヒドロ[1]ベンゾチエピノ[3, 4-c]ピリジン-5-オ  
ン (化合物 1-54) (収率 18%)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.51 (s, 3H), 5.31 (s, 2H), 7.61 (br, 1H), 7.65 (d, 1H, J = 6.9 Hz), 7.80-7.87 (m, 3H), 8.35 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 8.38 (dd, 1H, J = 6.9 Hz, 1.6 Hz), 10.72 (br, 1H).

#### 実施例 1-55

10, 10-ジオキソ-9-(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパン  
イルアミノ)-5, 11-ジヒドロ[1]ベンゾチエピノ[3, 4-b]ピリジン-5-オン (化合  
物 1-55) (収率 5%)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.78 (s, 3H), 5.26 (s, 2H), 5.83 (br, 1H), 7.41 (dd, 1H, J = 8.2 Hz, 1.0 Hz), 7.55 (dd, 1H, J = 7.9 Hz, 4.9 Hz), 7.74 (t, 1H, J = 8.2 Hz), 8.46 (dd, 1H, J = 7.9 Hz, 1.6 Hz), 8.73 (dd, 1H, J = 4.9 Hz, 1.6 Hz), 8.97 (dd, 1H, J = 8.2 Hz, 1.0 Hz), 11.61 (br, 1H).

#### 実施例 2-1

9-(2, 2-ジメチルプロパンイルアミノ)-5, 5-ジオキソ-4, 10-ジヒドロチエノ  
[3, 2-c][1]ベンゾチエピン-10-オン (化合物 2-1) (収率 91%)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.32 (s, 9H), 4.65 (s, 2H), 7.02 (d, 1H, J = 5.3 Hz), 7.69 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.71 (d, 1H, J = 5.3 Hz), 7.90 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 8.65 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 10.18 (br, 1H).

#### 実施例 2-2

7-(2, 2-ジメチルプロパンイルアミノ)-5, 5-ジオキソ-4, 10-ジヒドロチエノ  
[3, 2-c][1]ベンゾチエピン-10-オン (化合物 2-2) (収率 96%)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.27 (s, 9H), 5.26 (s, 2H), 7.24 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 8.03 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 8.06 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 8.27 (dd, 1H, J = 8.6 Hz, 2.4 Hz), 8.52 (s, 1H), 9.98 (br, 1H).

#### 実施例 2-3

9-(2, 2-ジメチルプロパンイルアミノ)-5, 5-ジオキソ-3-メチル-4, 10-ジヒ  
ドロチエノ[3, 2-c][1]ベンゾチエピン-10-オン (化合物 2-3) (収率 94%)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.20 (s, 9H), 2.31 (s, 3H), 5.05 (s, 2H), 7.10 (d,

1H,  $J=5.0$  Hz), 7.69 (d, 1H,  $J=8.6$  Hz), 7.83 (d, 1H,  $J=8.6$  Hz), 7.92 (d, 1H,  $J=5.0$  Hz), 9.92 (br, 1H).

#### 実施例 2-4

8-クロロ-9-(2,2-ジメチルプロパノイルアミノ)-5,5-ジオキソ-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-10-オン (化合物 2-4) (収率 99%)

$^1$ H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.31 (s, 9H), 4.67 (s, 2H), 6.99 (d, 1H,  $J=5.3$  Hz), 7.68 (d, 1H,  $J=5.3$  Hz), 7.76 (d, 1H,  $J=8.4$  Hz), 7.96 (d, 1H,  $J=8.4$  Hz), 8.24 (br, 1H).

#### 実施例 2-5

8-クロロ-7-(2,2-ジメチルプロパノイルアミノ)-5,5-ジオキソ-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-10-オン (化合物 2-5) (収率 99%)

$^1$ H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.38 (s, 9H), 4.71 (s, 2H), 7.05 (d, 1H,  $J=5.0$  Hz), 7.73 (d, 1H,  $J=5.0$  Hz), 8.21 (s, 1H), 8.30 (br, 1H) 9.35 (s, 1H).

#### 実施例 2-6

9-(2,2-ジメチルプロパノイルアミノ)-5,5-ジオキソ-6-メチル-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-10-オン (化合物 2-6) (収率 98%)

$^1$ H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 1.30 (s, 9H), 2.77 (s, 3H), 4.64 (s, 2H), 6.97 (d, 1H,  $J=5.1$  Hz), 7.40 (d, 1H,  $J=8.7$  Hz), 7.62 (d, 1H,  $J=5.1$  Hz), 8.37 (d, 1H,  $J=8.7$  Hz), 9.50 (br, 1H).

#### 実施例 2-7

9-(2,2-ジメチルプロパノイルアミノ)-5,5-ジオキソ-6-メトキシ-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-10-オン (化合物 2-7) (収率 99%)

$^1$ H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 1.29 (s, 9H), 3.99 (s, 3H), 4.69 (s, 2H), 6.97 (d, 1H,  $J=5.3$  Hz), 7.21 (d, 1H,  $J=9.2$  Hz), 7.60 (d, 1H,  $J=5.3$  Hz), 8.39 (d, 1H,  $J=9.2$  Hz), 9.37 (br, 1H).

#### 実施例 2-8

3-(2,2-ジメチルプロパノイルアミノ)-5,5-ジオキソ-10-メトキシ-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,c]チエピン-11-オン (化合物 2-8) (収率 89%)

$^1$ H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 1.25 (s, 9H), 3.77 (s, 3H), 5.12 (s, 2H), 7.10 (d,

1H,  $J=8.2$  Hz), 7.13 (d, 1H,  $J=8.2$  Hz), 7.48 (t, 1H,  $J=8.2$  Hz), 7.77 (d, 1H,  $J=8.2$  Hz), 8.16 (dd, 1H,  $J=8.2$  Hz, 2.0 Hz), 8.37 (d, 1H,  $J=2.0$  Hz), 9.82 (br, 1H).

#### 実施例 2-9

1-(2,2-ジメチルプロパノイルアミノ)-5,5-ジオキソ-7-メトキシ-6,11-ジヒドロジベンゾ[b, e]チエピン-11-オン (化合物 2-9) (収率 90%)

$^1$ H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 1.30 (s, 9H), 3.89 (s, 3H), 4.70 (s, 2H), 7.12 (d, 1H,  $J=8.2$  Hz), 7.45 (t, 1H,  $J=8.2$  Hz), 7.57 (dd, 1H,  $J=8.2$  Hz, 1.0 Hz), 7.63 (t, 1H,  $J=8.2$  Hz), 7.79 (dd, 1H,  $J=8.2$  Hz, 1.0 Hz), 8.47 (dd, 1H,  $J=8.2$  Hz, 1.0 Hz), 9.02 (br, 1H).

#### 実施例 2-10

8-(2,2-ジメチルプロパノイルアミノ)-5,5-ジオキソ-1-フルオロ-6,11-ジヒドロジベンゾ[b, e]チエピン-11-オン (化合物 2-10) (収率 99%)

$^1$ H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 1.30 (s, 9H), 4.68 (s, 2H), 7.34-7.47 (m, 2H), 7.65 (ddd, 1H,  $J=8.3$  Hz, 8.3 Hz, 5.0 Hz), 7.72-7.84 (m, 3H), 8.02 (d, 1H,  $J=8.6$  Hz).

#### 実施例 2-11

6-クロロ-9-(2,2-ジメチルプロパノイルアミノ)-5,5-ジオキソ-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-10-オン (化合物 2-11) (収率 85%)

$^1$ H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.36 (s, 9H), 4.72 (s, 2H), 6.99 (d, 1H,  $J=5.1$  Hz), 7.60 (d, 1H,  $J=9.0$  Hz), 7.64 (d, 1H,  $J=5.1$  Hz), 8.48 (d, 1H,  $J=9.0$  Hz), 9.60 (br, 1H).

#### 実施例 2-12

9-(2,2-ジメチルプロパノイルアミノ)-5,5-ジオキソ-6-フルオロ-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-10-オン (化合物 2-12) (収率 78%)

$^1$ H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.29 (s, 9H), 4.77 (s, 2H), 7.01 (d, 1H,  $J=5.1$  Hz), 7.36 (dd, 1H,  $J=9.9$  Hz, 9.6 Hz), 7.68 (d, 1H,  $J=5.1$  Hz), 8.51 (dd, 1H,  $J=9.6$  Hz, 4.6 Hz), 9.60 (br, 1H).

#### 実施例 3-1

9-アセトアミド-5,5-ジオキソ-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエビン-10-オン (化合物 3-1) (収率 91%)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.02 (s, 3H), 5.15 (s, 2H), 7.13 (d, 1H, J=5.0 Hz), 7.76 (d, 1H, J=7.9 Hz), 7.78-7.87 (m, 2H), 7.96 (d, 1H, J=5.0 Hz), 10.20 (br, 1H).

### 実施例 3-2

1-アセトアミド-5,5-ジオキソ-7-フルオロー-6,11-ジヒドロジベンゾ[b, e]チエピン-11-オン (化合物 3-2) (収率 89%)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.98 (s, 3H), 5.15 (s, 2H), 7.46-7.68 (m, 4H), 7.73-7.85 (m, 2H), 10.27 (br, 1H).

### 実施例 3-3

3-アセトアミド-5,5-ジオキソ-7-フルオロー-6,11-ジヒドロジベンゾ[b, e]チエピン-11-オン (化合物 3-3) (収率 75%)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.98 (s, 3H), 5.25 (s, 2H), 7.49-7.59 (m, 2H), 7.87-8.02 (m, 3H), 8.35 (s, 1H), 10.67 (br, 1H).

### 実施例 3-4

5,5-ジオキソ-9-トリフルオロアセチルアミノ-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-10-オン (化合物 3-4) (収率 65%)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 4.65 (s, 2H), 7.02 (d, 1H, J=5.0 Hz), 7.66-7.72 (m, 2H), 7.91 (dd, 1H, J=7.9 Hz, 1.2 Hz), 8.66 (dd, 1H, J=7.9 Hz, 1.2 Hz), 10.19 (br, 1H).

### 実施例 3-5

5,5-ジオキソ-7-トリフルオロアセチルアミノ-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-10-オン (化合物 3-5) (収率 64%)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 5.30 (s, 2H), 7.25 (d, 1H, J=5.1 Hz), 8.09 (d, 1H, J=5.1 Hz), 8.13 (d, 1H, J=8.6 Hz), 8.25 (d, 1H, J=8.6 Hz), 8.52 (s, 1H), 11.95 (br, 1H).

### 実施例 3-6

5,5-ジオキソ-9-エトキシカルボニルアミノ-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]

ベンゾチエピン-10-オン (化合物 3-6) (収率 69%)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.21 (t, 3H, J=7.3 Hz), 4.07 (q, 2H, J=7.3 Hz), 5.18 (s, 2H), 7.15 (d, 1H, J=5.0 Hz), 7.33-7.93 (m, 3H), 8.02 (d, 1H, J=5.0 Hz), 9.71 (br, 1H).

### 実施例 3-7

5,5-ジオキソ-9-(2-ヒドロキシアセチルアミノ)-4,10-ジヒドロチエノ [3,2-c] [1] ベンゾチエピン-10-オン (化合物 3-7) (収率 83%)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 4.00 (d, 1H, J=5.6 Hz), 5.17 (s, 2H), 6.20 (t, 1H, J=5.6 Hz), 7.19 (d, 1H, J=5.0 Hz), 7.79-7.90 (m, 2H), 8.03 (d, 1H, J=9.0 Hz), 8.66 (dd, 1H, J=7.9 Hz, 1.6 Hz), 10.67 (br, 1H).

### 実施例 3-8

5,5-ジオキソ-9-(2-クロロアセチルアミノ)-4,10-ジヒドロチエノ [3,2-c] [1] ベンゾチエピン-10-オン (化合物 3-8) (収率 88%)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 4.29 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 7.16 (d, 1H, J=5.0 Hz), 7.82 (t, 1H, J=7.9 Hz), 7.91 (dd, 1H, J=7.9 Hz, 1.3 Hz), 7.99 (d, 1H, J=5.0 Hz), 8.06 (dd, 1H, J=7.9 Hz, 1.3 Hz), 10.54 (br, 1H).

### 実施例 3-9

5,5-ジオキソ-9-(2-テトラヒドロフロイルアミノ)-4,10-ジヒドロチエノ [3,2-c] [1] ベンゾチエピン-10-オン (化合物 3-9) (収率 86%)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.80-2.05 (m, 3H), 2.15-2.28 (m, 1H), 3.92 (dd, 1H, J=7.9 Hz, 6.9 Hz), 4.05 (dd, 1H, J=12.8 Hz, 6.9 Hz), 4.44 (dd, 1H, J=8.4 Hz, 4.4 Hz), 5.16 (d, 1H, J=17.8 Hz), 5.24 (d, 1H, J=17.8 Hz), 7.18 (d, 1H, J=5.0 Hz), 7.80-7.85 (m, 2H), 8.05 (d, 1H, J=5.0 Hz), 8.40 (d, 1H, J=9.5 Hz), 10.49 (br, 1H).

### 実施例 3-10

5,5-ジオキソ-9-(3-テトラヒドロフロイルアミノ)-4,10-ジヒドロチエノ [3,2-c] [1] ベンゾチエピン-10-オン (化合物 3-10) (収率 89%)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.00-2.08 (m, 2H), 3.09-3.20 (m, 1H), 3.65-3.75 (m, 3H), 3.90 (t, 1H, J=8.2 Hz), 5.14 (s, 2H), 7.13 (d, 1H, J=5.0 Hz), 7.70

(dd, 1H,  $J=7.9$  Hz, 1.7 Hz), 7.78 (t, 1H,  $J=7.9$  Hz), 7.86 (dd, 1H,  $J=7.9$  Hz, 1.7 Hz), 7.95 (d, 1H,  $J=5.0$  Hz), 10.37 (br, 1H) .

## 実施例 3-11

9-(2-ブロモ-2-メチルプロパノイルアミノ)-5,5-ジオキソ-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-10-オン (化合物 3-11) (収率 93%)

$^1$ H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 1.96 (s, 6H), 5.18 (s, 2H), 7.17 (d, 1H,  $J=5.0$  Hz), 7.84 (t, 1H,  $J=7.9$  Hz), 7.90 (dd, 1H,  $J=7.9$  Hz, 1.7 Hz), 8.00 (d, 1H,  $J=5.0$  Hz), 8.05 (d, 1H,  $J=7.9$  Hz), 10.43 (br, 1H) .

## 実施例 3-12

5,5-ジオキソ-9-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロパノイルアミノ)-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-10-オン (化合物 3-12) (収率 72%)

$^1$ H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 1.32 (s, 6H), 5.21 (s, 2H), 6.04 (br, 1H), 7.18 (d, 1H,  $J=5.0$  Hz), 7.82-7.84 (m, 2H), 8.51 (d, 1H,  $J=9.5$  Hz), 10.71 (br, 1H) .

## 実施例 3-13

5,5-ジオキソ-1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロパノイルアミノ)-8-メトキシ-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]チエピン-11-オン (化合物 3-13) (収率 88%)

$^1$ H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 1.29 (s, 6H), 3.85 (s, 3H), 5.25 (s, 2H), 6.03 (s, 1H), 6.99 (d, 1H,  $J=2.6$  Hz), 7.14 (dd, 1H,  $J=8.9$  Hz, 2.6 Hz), 7.70-7.80 (m, 2H), 7.90 (d, 1H,  $J=8.9$  Hz), 8.28 (dd, 1H,  $J=7.6$  Hz, 1.7 Hz), 10.06 (br, 1H) .

## 実施例 3-14

5,5-ジオキソ-9-(2-ヒドロキシ-2-メチルブタノイルアミノ)-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-10-オン (化合物 3-14) (収率 58%)

$^1$ H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 0.78 (t, 3H,  $J=7.3$  Hz), 1.31 (s, 3H), 1.51 (dt, 1H,  $J=14.2$  Hz, 7.3 Hz), 1.71 (dt, 1H,  $J=14.3$  Hz, 7.3 Hz), 5.21 (s, 2H), 5.85 (br, 1H), 7.18 (d, 1H,  $J=5.1$  Hz), 7.80-7.87 (m, 2H), 8.06 (d, 1H,  $J=5.1$  Hz), 8.51 (d, 1H,  $J=8.6$  Hz), 10.69 (br, 1H) .

## 実施例 3-15

5,5-ジオキソ-9-(1-ヒドロキシシクロプロパンカルボニルアミノ)-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-10-オン (化合物3-15) (収率41%)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.00-1.08 (m, 2H), 1.11-1.18 (m, 2H), 5.19 (s, 2H), 6.82 (br, 1H), 7.19 (d, 1H, J=5.0 Hz), 7.82-7.88 (m, 2H), 8.05 (d, 1H, J=5.0 Hz), 8.57 (d, 1H, J=7.9 Hz), 10.71 (br, 1H)

### 実施例3-16

5,5-ジオキソ-9-(2-ヒドロキシ-3-メチルブタノイルアミノ)-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-10-オン (化合物3-16) (収率99%)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.77 (d, 3H, J=6.6 Hz), 0.97 (d, 3H, J=6.6 Hz), 1.98-2.05 (m, 1H), 3.91 (br, 1H), 5.18 (s, 2H), 6.12 (br, 1H), 7.18 (d, 1H, J=5.0 Hz), 7.78-7.83 (m, 2H), 8.03 (d, 1H, J=8.6 Hz), 8.56 (d, 1H, J=8.6 Hz), 10.61 (br, 1H)

### 実施例3-17

9-(2-シクロヘキシル-2-ヒドロキシアセチルアミノ)-5,5-ジオキソ-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-10-オン (化合物3-17) (収率97%)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.15-1.50 (m, 5H), 1.65-1.85 (m, 5H), 2.98-3.18 (m, 1H), 4.11-4.16 (m, 1H), 4.67 (s, 2H), 7.01 (d, 1H, J=5.0 Hz), 7.65-7.74 (m, 2H), 7.93 (d, 1H, J=8.2 Hz), 10.61 (br, 1H)

### 実施例3-18

5,5-ジオキソ-9-(3-ヒドロキシ-4,4,4-トリフルオロ-3-メチルブタノイルアミノ)-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-10-オン (化合物3-18) (収率99%)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.41 (s, 3H), 2.54 (d, 1H, J=14.3 Hz), 2.70 (d, 1H, J=14.3 Hz), 5.19 (s, 2H), 6.41 (br, 1H), 7.15 (d, 1H, J=5.0 Hz), 7.78-7.87 (m, 2H), 7.98 (dd, 1H, J=7.8 Hz, 1.8 Hz), 8.02 (d, 1H, J=5.0 Hz), 10.31 (br, 1H)

### 実施例3-19

5,5-ジオキソ-9-(3-ヒドロキシ-4,4,4-トリフルオロ-3-トリフルオロメチルブタノイルアミノ)-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-10-オン

(化合物 3-19) (収率 80%)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 3.02 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 7.16 (d, 1H, J=5.0 Hz), 7.81 (t, 1H, J=7.9 Hz), 7.93 (dd, 1H, J=7.9 Hz, 1.3 Hz), 7.96 (d, 1H, J=5.0 Hz), 8.00 (d, 1H, J=7.9 Hz), 8.35 (br, 1H), 10.52 (br, 1H).

実施例 3-20

9-(2-アミノ-2-メチルプロパノイルアミノ)-5,5-ジオキソ-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-10-オン (化合物 3-20) (収率 75%)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.43 (s, 6H), 4.63 (s, 2H), 7.01 (d, 1H, J=5.0 Hz), 7.65-7.72 (m, 2H), 7.91 (dd, 1H, J=7.7 Hz, 1.2 Hz), 8.67 (dd, 1H, J=7.7 Hz, 1.2 Hz), 11.50 (br, 1H).

実施例 3-21

5,5-ジオキソ-9-(2-フロイルアミノ)-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-10-オン (化合物 3-21) (収率 76%)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 5.20 (s, 2H), 6.71 (dd, 1H, J=3.3 Hz, 1.7 Hz), 7.17 (d, 1H, J=5.0 Hz), 7.30 (d, 1H, J=3.3 Hz), 7.85 (t, 1H, J=7.9 Hz), 7.91 (d, 1H, J=7.9 Hz), 7.98 (d, 1H, J=1.0 Hz), 8.02 (d, 1H, J=5.0 Hz), 8.28 (d, 1H, J=7.9 Hz, 2.0 Hz), 10.74 (br, 1H).

実施例 3-22

5,5-ジオキソ-9-(3-フロイルアミノ)-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-10-オン (化合物 3-22) (収率 83%)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 5.17 (s, 2H), 6.89 (d, 1H, J=2.0 Hz), 7.15 (d, 1H, J=5.0 Hz), 7.77 (d, 1H, J=2.0 Hz), 7.80-7.98 (m, 4H), 8.32 (s, 1H), 10.44 (br, 1H).

実施例 3-23

5,5-ジオキソ-9-(2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチルアミノ)-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-10-オン (化合物 3-23) (収率 67%)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 5.12 (d, 1H, J=4.0 Hz), 5.18 (d, 1H, J=18.3 Hz), 5.28 (d, 1H, J=18.3 Hz), 6.92 (d, 1H, J=4.0 Hz), 7.19 (d, 1H, J=5.0 Hz), 7.24-7.35 (m, 3H), 7.43 (d, 2H, J=7.6 Hz), 7.82-7.87 (m, 2H), 8.12 (d, 1H,

$J=5.0$  Hz), 8.44 (dd, 1H,  $J=9.2$  Hz, 3.6 Hz), 10.78 (br, 1H)

### 実施例 3-24

9-(5-クロロ-2-ヒドロキシベンゾイルアミノ)-5,5-ジオキソ-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-10-オン (化合物 3-24) (収率 81%)

$^1$ H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 5.21 (s, 2H), 6.04 (br, 1H), 7.18 (d, 1H,  $J=5.0$  Hz), 7.82-7.84 (m, 2H), 8.51 (d, 1H,  $J=9.5$  Hz), 10.71 (br, 1H)

### 実施例 3-25

5,5-ジオキソ-9-(3-ヒドロキシ-2-ピリジル)カルボニルアミノ-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-10-オン (化合物 3-25) (収率 84%)

$^1$ H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 4.68 (s, 2H), 7.02 (d, 1H,  $J=5.0$  Hz), 7.36 (dd, 1H,  $J=8.3$  Hz, 1.3 Hz), 7.45 (dd, 1H,  $J=8.3$  Hz, 4.3 Hz), 7.70 (d, 1H,  $J=5.0$  Hz), 7.77 (t, 1H,  $J=8.3$  Hz), 8.01 (dd, 1H,  $J=8.3$  Hz, 1.5 Hz), 8.32 (dd, 1H,  $J=4.3$  Hz, 1.3 Hz), 8.79 (dd, 1H,  $J=8.3$  Hz, 1.5 Hz), 11.48 (br, 1H), 11.96 (br, 1H).

### 実施例 3-26

9-(3,3-ジメチルウレイド)-5,5-ジオキソ-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-10-オン (化合物 3-26) (収率 77%)

$^1$ H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 2.93 (s, 6H), 5.20 (s, 2H), 7.14 (d, 1H,  $J=5.3$  Hz), 7.69-7.78 (m, 2H), 8.03 (d, 1H,  $J=5.3$  Hz), 8.08 (dd, 1H,  $J=7.6$  Hz, 2.3 Hz), 9.23 (br, 1H)

### 実施例 3-27

5,5-ジオキソ-9-(4-モルホリノカルボニルアミノ)-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-10-オン (化合物 3-27) (収率 65%)

$^1$ H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 3.40 (t, 4H,  $J=4.5$  Hz), 3.64 (t, 4H,  $J=4.5$  Hz), 5.17 (s, 2H), 7.12 (d, 1H,  $J=5.0$  Hz), 7.72-7.74 (m, 2H), 7.79-7.83 (m, 1H), 7.99 (d, 1H,  $J=5.0$  Hz), 9.28 (br, 1H)

### 実施例 3-28

5,5-ジオキソ-9-(3-(1,2,2-トリメチルプロピル)ウレイド)-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-10-オン (化合物 3-28) (収率 32%)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.89 (s, 9H), 1.03 (d, 3H, J=6.6 Hz), 3.53-3.61 (m, 1H), 5.00 (s, 2H), 7.14 (br, 1H), 7.15 (d, 1H, J=5.2 Hz), 7.63 (t, 1H, J=7.6 Hz), 7.90 (d, 1H, J=5.2 Hz), 8.32 (dd, 1H, J=7.6 Hz, 1.7 Hz).

### 実施例 3-29

5,5-ジオキソ-9-(3-(2-ヒドロキシエチル)-3-メチルウレイド)-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-10-オン (化合物 3-29) (収率 38%)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.15 (s, 3H), 3.58 (t, 2H, J=5.0 Hz), 3.85 (t, 2H, J=5.0 Hz), 4.65 (s, 2H), 7.01 (d, 1H, J=5.0 Hz), 7.65 (t, 1H, J=7.9 Hz), 7.70 (d, 1H, J=5.0 Hz), 7.85 (d, 1H, J=7.9 Hz), 8.55 (d, 1H, J=7.9 Hz), 9.83 (br, 1H).

### 実施例 3-30

5,5-ジオキソ-6-(2,2-ジメチルプロピルオキシカルボニルアミノ)-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-10-オン (化合物 3-30) (収率 73%)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.54 (s, 9H), 4.79 (s, 2H), 6.98 (d, 1H, J=5.3 Hz), 7.47 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.61-7.67 (m, 2H), 8.69 (d, 1H, J=8.0 Hz), 9.82 (br, 1H).

### 実施例 3-31

5,5-ジオキソ-9-(2-エチル-2-ヒドロキシブタノイルアミノ)-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-10-オン (化合物 3-30) (収率 64%)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.80 (t, 6H, J=7.6 Hz), 1.47-1.61 (m, 2H), 1.68-1.81 (m, 2H), 5.16 (s, 2H), 5.52 (br, 1H), 7.17 (d, 1H, J=5.0 Hz), 7.77-7.84 (m, 2H), 8.01 (d, 1H, J=5.0 Hz), 8.52 (dd, 1H, J=8.3 Hz, 2.3 Hz), 10.66 (br, 1H).

### 実施例 3-32

5,5-ジオキソ-9-(3-メトキシプロパノイルアミノ)-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-10-オン (化合物 3-32) (収率: 94%)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.68 (t, 2H, J=5.6 Hz), 3.51 (s, 3H), 3.71 (t, 2H, J=5.6 Hz), 4.64 (s, 2H), 7.01 (d, 1H, J=5.1 Hz), 7.68 (t, 1H, J=7.9 Hz), 7.70 (d, 1H, J=5.1 Hz), 7.90 (d, 1H, J=7.9 Hz), 8.65 (d, 1H, J=7.9 Hz), 10.20 (br, 1H).

## 製剤例1(錠剤)

常法により、次の組成からなる錠剤を作成した。

|              |       |
|--------------|-------|
| 化合物1-25      | 5 mg  |
| 乳糖           | 60 mg |
| 馬鈴薯でんぷん      | 30 mg |
| ポリビニルアルコール   | 2 mg  |
| ステアリン酸マグネシウム | 1 mg  |
| タル色素         | 微量    |

## 製剤例2(散剤)

常法により、次の組成からなる散剤を作成した。

|        |        |
|--------|--------|
| 化合物1-1 | 5 mg   |
| 乳糖     | 280 mg |

## 製剤例3(シロップ剤)

常法により、次の組成からなるシロップ剤を作成した。

|                 |        |
|-----------------|--------|
| 化合物1-25         | 5 mg   |
| 精製白糖            | 40 g   |
| p-ヒドロキシ安息香酸エチル  | 40 mg  |
| p-ヒドロキシ安息香酸プロピル | 10 mg  |
| ストロベリーフレーバー     | 0.1 cc |

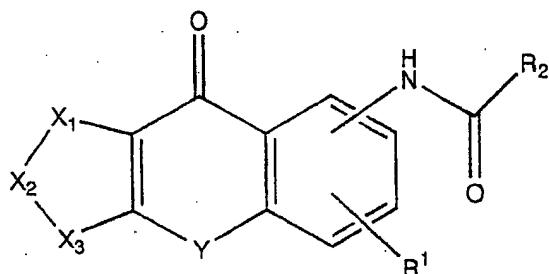
これに水を加えて全量を 100cc とする。

産業上の利用可能性

本発明により、頻尿・尿失禁治療薬として有用な新規な三環式化合物を提供することができる。

## 請求の範囲

## (1) 一般式 (I)



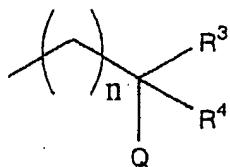
(I)

[式中、R<sup>1</sup>は、水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシまたはハロゲンを表し、

X<sup>1</sup>-X<sup>2</sup>-X<sup>3</sup>は、CR<sup>5</sup>=CR<sup>6</sup>-CR<sup>7</sup>=CR<sup>8</sup> (式中、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は、同一または異なって水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、ニトロ、アミノ、低級モノアルキル置換アミノ、低級ジアルキル置換アミノ、置換もしくは非置換の低級アルカノイルアミノまたはハロゲンを表す)、N(O)<sub>m</sub>=CR<sup>5</sup>-CR<sup>6</sup>-CR<sup>7</sup> (式中、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は前記と同義であり、mは0または1を表わす)、CR<sup>5</sup>=CR<sup>6</sup>-N(O)<sub>m</sub>=CR<sup>7</sup> (式中、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>およびmは前記と同義である)、CR<sup>5</sup>=CR<sup>6</sup>-CR<sup>7</sup>=N(O)<sub>m</sub> (式中、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>およびmは前記と同義である)、CR<sup>5</sup>=CR<sup>6</sup>-O (式中、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は前記と同義である)、CR<sup>5</sup>=CR<sup>6</sup>-S (式中、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は前記と同義である)、O-CR<sup>7</sup>=CR<sup>8</sup> (式中、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は前記と同義である)、S-CR<sup>7</sup>=CR<sup>8</sup> (式中、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は前記と同義である)またはO-CR<sup>7</sup>=N (式中、R<sup>7</sup>は前記と同義である)を表し、

R<sup>2</sup>が水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、トリフタルオキメチル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、アミノ、置換もしくは非置換の低級モノアルキル置換アミノ、置換もしくは非置換の低級ジアルキル置換アミノ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアラルキルアミノ、置換もしくは非置換のアリールアミノ、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、置換もしくは非置換のN-置換

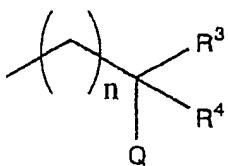
の複素環基または



(式中、n は 0 または 1 であり、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、同一または異なって水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の環状アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキルまたはトリフルオロメチルを表すか、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>が一緒になって環状アルキルを形成してもよく、Q はヒドロキシ、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、アミノまたはハロゲンを表す) を表すときに、

Y は-CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-、-SCH<sub>2</sub>-、-SOCH<sub>2</sub>- または-SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-を表し、

R<sup>2</sup>が水素、置換もしくは非置換の低級アルケニル、トリフルオロメチル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、アミノ、置換もしくは非置換の低級モノアルキル置換アミノ、置換もしくは非置換の低級ジアルキル置換アミノ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアラルキルアミノ、置換もしくは非置換のアリールアミノ、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、置換もしくは非置換のN-置換の複素環基または



(式中、n、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびQ は、前記と同義である) を表すときに、

Y は-OCH<sub>2</sub>-を表す] で表される三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩に関する。

(2) R<sup>1</sup>が水素、置換もしくは非置換の低級アルコキシまたはハロゲンである請求の範囲 1 記載の三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩。

(3) R<sup>1</sup>が水素である請求の範囲 2 記載の三環式化合物またはその薬理学的に許容

される塩。

(4) Y が-CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-、-SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-OCH<sub>2</sub>-である請求の範囲1記載の三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩。

(5) Y が-CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-、-SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-である請求の範囲4記載の三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩。

(6) Y が-CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-である請求の範囲5記載の三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩。

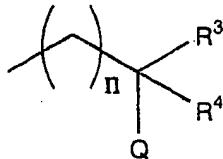
(7) X<sup>1</sup>-X<sup>2</sup>-X<sup>3</sup>がS-CR<sup>7</sup>=CR<sup>8</sup>(式中、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は前記と同義である)である請求の範囲1記載の三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩。

(8) R<sup>1</sup>が水素であり、Y が-CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-である請求の範囲7記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

(9) X<sup>1</sup>-X<sup>2</sup>-X<sup>3</sup>がCR<sup>5</sup>=CR<sup>6</sup>-CR<sup>7</sup>=CR<sup>8</sup>(式中、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は前記と同義である)である請求の範囲1記載の三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩。

(10) R<sup>1</sup>が水素であり、Y が-CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-である請求の範囲9記載の三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩。

(11) R<sup>2</sup>が



(式中、n、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびQ は前記と同義である)である請求の範囲1～10記載の三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩。

(12) n が 0 である請求の範囲11記載の三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩。

(13) R<sup>3</sup>がメチルであり、R<sup>4</sup>がトリフルオロメチルであり、Q がヒドロキシである請求の範囲12記載の三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩。

(14) R<sup>1</sup>が水素であり、Y が-CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-であり、X<sup>1</sup>-X<sup>2</sup>-X<sup>3</sup>がS-CR<sup>7</sup>=CR<sup>8</sup>(式中、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は前記と同義である)であり、R<sup>3</sup>がメチルであり、R<sup>4</sup>がトリフ

ルオロメチルであり、Q がヒドロキシである請求の範囲 1 記載の三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩。

(15) 請求の範囲 1 記載の三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩を含有してなる医薬。

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP98/01713

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
Int.Cl<sup>6</sup> C07D313/12, 333/06, 333/12, 495/04; A61K31/335, 31/38, 31/435

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>6</sup> C07D313/12, 333/06, 333/12, 495/04, A61K31/335, 31/38, 31/435

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| P, A      | WO, 97/14672, A1 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), April 24, 1997 (24. 04. 97)<br>& EP, 798288, A1 & US, 5726325, A<br>& AU, 9673326, A & NO, 9702726, A   | 1-15                  |
| A         | JP, 5-286915, A (Imperial Chemical Industries PLC.), November 2, 1993 (02. 11. 93)<br>& EP, 524781, A1 & US, 5272163, A<br>& CA, 2074605, A & AU, 9220476, A<br>& NO, 9202942, A & HU, T62262, T<br>& CZ, 9202342, A3 & CN, 1069727, A<br>& SK, 9202342, A3 & NZ, 243686, A | 1-15                  |
| A         | JP, 61-172871, A (Aktiebolaget Leo), August 4, 1986 (04. 08. 86)<br>& EP, 189078, A & US, 4645748, A<br>& AU, 8652171, A & NO, 8505373, A<br>& DK, 8600314, A & FI, 8600199, A  | 1-15                  |

Further documents are listed in the continuation of Box C.  See patent family annex.

|   |  |
|---|--|
| * Special categories of cited documents:  |  |
| "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  | "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  |
| "E" earlier document but published on or after the international filing date  | "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone   |
| "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) | "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art |
| "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  | "&" document member of the same patent family  |
| "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed  |  |

|   |  |
|---|--|
| Date of the actual completion of the international search<br>June 16, 1998 (16. 06. 98) | Date of mailing of the international search report<br>June 30, 1998 (30. 06. 98) |
|---|--|

|  |                    |
|--|--------------------|
| Name and mailing address of the ISA/<br>Japanese Patent Office | Authorized officer |
|--|--------------------|

|               |               |
|---------------|---------------|
| Facsimile No. | Telephone No. |
|---------------|---------------|

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP98/01713

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>a</sup> C07D 313/12, 333/06, 333/12, 495/04  
A61K 31/335, 31/38, 31/435

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>a</sup> C07D 313/12, 333/06, 333/12, 495/04  
A61K 31/335, 31/38, 31/435

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

## 国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), WPI/IDS (STN)

## C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の<br>カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示  | 関連する<br>請求の範囲の番号 |
|-----------------|--|------------------|
| P, A            | WO, 97/14672, A1 (協和醸酵工業株式会社),<br>24. 4月. 1997 (24. 04. 97),<br>& EP, 798288, A1,<br>& US, 5726325, A,<br>& AU, 9673326, A<br>& NO, 9702726, A | 1-15             |
| A               | JP, 5-286915, A (インペリアル・ケミカル・インダストリーズ・ピーエルシー),<br>2. 11月. 1993 (02. 11. 93),<br>& EP, 524781, A1,<br>& US, 5272163, A,                         | 1-15             |

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「I」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

16. 06. 98

国際調査報告の発送日

30.06.98

## 国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J.P.)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

田村 聖子 印

4C 9736

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

| C (続き) 関連すると認められる文献 |  | 関連する<br>請求の範囲の番号 |
|---------------------|--|------------------|
| 引用文献の<br>カテゴリー*     | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示  |                  |
|                     | & CA, 2074605, A,<br>& AU, 9220476, A,<br>& NO, 9202942, A,<br>& HU, T62262, T,<br>& CZ, 9202342, A3,<br>& CN, 1069727, A,<br>& SK, 9202342, A3,<br>& NZ, 243686, A                        |                  |
| A                   | JP, 61-172871, A (アクチーボラゲット レオ),<br>4. 8月. 1986 (04. 08. 86),<br>& EP, 189078, A,<br>& US, 4645748, A,<br>& AU, 8652171, A,<br>& NO, 8505373, A,<br>& DK, 8600314, A,<br>& F I, 8600199, A | 1-15             |